IL
POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI — FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal Prof. VITTORIO ASCOLI †

Volume XXXVIII - Anno 1931

ROMA

N. 14 – Via Sistina – N. 14

1931

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXXVIII (1931)

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1931 sulla

Sezione Medica del « POLICLINICO »

Volume XXXVIII (1931)

MEMORIE ORIGINALI.

RIVISTE SINTETICHE.

Anno XXXVIII Roma, 1° Gennaio 1931 - IX Num. 1

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto Pasteur - Parigi.

La vaccinazione preventiva contro la tubercolosi col B. C. G. nei vari paesi all'infuori della Francia.

A. Calmette.

Alla Conferenza dell'Unione Internazionale contro la Tubercolosi tenuta ad Oslo dal 13 al 16 agosto di quest'anno, oltre alla relazione generale da me presentata, dieci correlatori, scelti tra le persone che il Comitato d'organizzazione della Conferenza considerava le più idonee per competenza e ricerche sull'argomento, formularono le loro conclusioni. Infine, in una lunga seduta, trentadue membri della Conferenza o delegati ad essa presentarono una larga messe di osservazioni e di ricerche originali. Fu questa un'eccellente occasione per conoscere gli sforzi compiuti in ogni nazione e poterne comparare i risultati.

I numerosi e precisi dati che si son potuti così raccogliere e quelli che prima e dopo la Conferenza son stati comunicati all'Istituto Pasteur, specie per quanto si riferisce all'innocuità del B. C. G. ed alla diminuzione della mortalità generale infantile grazie alla sua utilizzazione metodica, fanno sperare che questo metodo di premunizione si diffonderà maggiormente nella pratica e lo si considererà come un mezzo atto a rendere la difesa contro la tubercolosi certamente più efficace di quello che non lo siano le sole regole igieniche.

Poichè è universalmente ammesso che una infezione detta *pauci-bacillare* conferisce ai soggetti che ne sono colpiti l'allergia tubercolinica ed una manifesta resistenza alle superinfezioni virulente, e che d'altra parte

solo una piccolissima percentuale di persone adulte (come lo mostrano le cutireazioni alla tubercolina) è ancora immune da un'infezione virulenta paucibacillare o massiva, e che, come si vedrà in seguito, il B. C. G., pur rimanendo del tutto inoffensivo, produce esattamente gli stessi effetti protettivi di una leggera infezione virulenta, è interessante sapere se si debbano ancora abbandonare i bimbi alle conseguenze ora gravi ora benigne d'un'infezione accidentale, o se si debba ritenere più sicuro e più conforme ad una sana economia nazionale metterli, subito dopo la nascita, in condizioni di poter sfuggire, in maggior parte, ai rischi dell'infezione naturale.

Alla questione così formulata le conclusioni delle relazioni e delle comunicazioni della Conferenza di Oslo permettono di rispondere con chiarezza e precisione.

1. — Innocuità del B. C. G.

Esamiamo brevemente ciò che rimane delle discussioni sull'innocuità del B. C. G. Dal 1° luglio 1924 il numero dei vaccinati nei primi dieci giorni di vita è andato progressivamente aumentando poichè i medici si sono rapidamente reso conto che la vaccinazione non solo non determinava influenze nocive sulla salute e sullo sviluppo dei bimbi, ma anzi che questi erano più robusti e resistevano, meglio dei non vaccinati, alle malattie dell'infanzia.

Da circa un anno si vaccina 1/7 di tutti i bimbi nati in Francia, cioè 8-9000 al mese e la cifra delle vaccinazioni compiute sino al 1° ottobre 1930 era di 392.000 comprese quelle praticate nelle colonie e nei paesi di protettorato.

Un numero presso a poco simile si può contare nei paesi stranieri ove le inchieste, le più rigorose, son giunte alla conclusione che *la mortalità generale è sempre minore tra i vaccinati che tra i non vaccinati.* Non può esservi prova più evidente dell'innocuità della vaccinazione.

L'innocuità del B. C. G. per il fanciullo era stata di già affermata all'unanimità dalla Commissione di esperti batteriologi riunita a Parigi nell'ottobre 1928 sotto gli auspici della Società delle Nazioni.

Attualmente sembra che nessuno più la contesti. Qualche raro sperimentatore però dice di esser riuscito, benchè eccezionalmente, a produrre nella cavia, con l'inoculazione di forti dosi di B. C. G., delle lesioni tubercolari progressive, e S. A. Petroff di Saranac-Trudeau Sanatoriums negli Stati Uniti, pretende di aver isolato due tipi differenti di colonie, le une del tipo R (rough) non virulente, le altre del tipo S (smooth), patogene solo per la cavia e non per il coniglio e così poco numerose da trovarne una ogni 50.000 R.

Orbene, ad Oslo è stato dimostrato che le esperienze sulle quali si fondavano queste affermazioni non meritavano nessuna stima. Non solo, infatti, queste esperienze non avevano potuto esser riprodotte da nessuno dei batteriologi familiari con lo studio del bacillo tubercolare, ma il prof. Neufeld, direttore dell'Istituto R. Koch di Berlino, dichiarò che, avendo ricevuto da S. A. Petroff delle culture dei tipi R ed S isolate dal B. C. G., s'era dovuto convincere, dopo uno studio minuzioso delle stesse, che le une e le altre erano inquinate da un bacillo virulento d'origine umana. Non si può

quindi tener conto dei fatti enunciati da S. A. Petroff e tutta l'argomentazione, che differenti autori vi avevano costruito sopra, è così crollata.

Per Neufeld, come per Bruno Lange, Prausnitz, Gerlach, J. Zeyland, Tzekhnovitzer, Reed, Cantacuzène e per tutti i ricercatori che si sono sforzati invano di far riacquistare al B. C. G. la proprietà di creare lesioni tubercolari reinoculabili, il B. C. G. è un virus-vaccino ereditariamente attenuato secondo Pasteur ed inoffensivo. La questione è quindi passata in giudicato.

II. — Risultati della vaccinazione nei vari paesi, eccettuata la Francia.

A) Europa. — Tutti i paesi europei, all'infuori dell'Austria, Inghilterra e Portogallo, hanno iniziato degli esperimenti di premunizione dei neonati con dei vaccini B. C. G. preparati nei loro rispettivi laboratori, partendo da culture inviate dall'Istituto Pasteur.

In alcuni si è vaccinato un gran numero di bambini, sia viventi in ambiente tubercolare che in ambiente apparentemente sano, in altri solo i bimbi di famiglie tubercolose o viventi in luoghi apparentemente infetti. Qual si sia il metodo impiegato, come si vedrà dai dati seguenti, i risultati sono sensibilmente equivalenti e costantemente favorevoli.

1) *Germania*. — Sono stati organizzati tre centri di esperienze. L'uno a Breslavia dal prof. C. Prausnitz sin dal 1928: il 1° gennaio 1930 erano stati vaccinati 40 bambini di famiglie tubercolose. Nessun incidente, nessuna morte è stata segnalata.

Il prof. J. Zadek istituì il secondo all'ospedale di Berlino-Neukoln: dal settembre 1927 al febbraio 1930, 43 bambini, tutti viventi in ambiente bacillifero sono stati vaccinati: nessun incidente; due morti per malattie non tubercolari.

Il terzo nel distretto rurale di Bleialf presso Bonn, dal dott. H. Buschmann che aveva vaccinato dal maggio 1925 al 1° febbraio 1929, 203 bimbi di famiglie tubercolose. La mortalità per tubercolosi nei vaccinati da un anno e mezzo a cinque anni è stata di 0,5 %, mentre per 98 fanciulli controllo anch'essi di famiglie tubercolose ed ugualmente sorvegliati è stata del 3 %.

Visti questi risultati, il prof. Neufeld, direttore dell'Istituto R. Koch aveva da poco espresso l'opinione ch'era opportuno estendere l'esperienza ad un maggior numero di località tedesche, allorchè si conobbero gli incidenti di Lubecca. L'inchiesta subito iniziata dalle autorità tedesche dimostrò che questi erano stati determinati da un'imprudenza commessa nel laboratorio dell'ospedale ove si preparavano e si riseminavano le culture e *che gli stipiti del B. C. G. inviati dall'Istituto Pasteur erano perfettamente puri e privi di qualsiasi virulenza per le cavie*. In base a queste conclusioni il prof. Neufeld sin dal 19 settembre scorso in un articolo pubblicato sulla « Deutsche Medizinische Wochenschrift » incitava di nuovo a riprendere ed estendere la vaccinazione dei bambini col B. C. G. poichè, aggiungeva, « costituisce l'arma migliore che oggi noi disponiamo per lottare contro la tubercolosi ».

2) *Belgio* — Vi esistono 4 centri di preparazione del B. C. G.:

a) *Istituto di batteriologia di Liegi* (prof. Malvoz e J. van Beneden) che dal 1925 sino alla fine del 1929 aveva eseguito 2165 vaccinazioni. La

mortalità generale dei bambini vaccinati e allevati a contatto di tubercolosi è del 6 % da 0 a 1 anno, mentre è del 29,8 % pei bimbi non vaccinati e viventi in identiche condizioni;

b) *Istituto d'igiene di Mons* (dott. H. Hermann e G. Perkowsky). Dal 1925 alla fine del 1928, 653 vaccinati, tutti in contatto tubercolare. Nessun incidente.

Mortalità per tubercolosi dei non vaccinati 16 %.

Mortalità per tubercolosi dei vaccinati 1,6 %;

c) *Istituto Pasteur di Bruxelles* (prof. J. Bordet). Prepara dal 1929 il vaccino per i medici ed i dispensari dell'Opera Nazionale Belga di difesa contro la tubercolosi;

d) *Istituto di microbiologia di Gand* (prof. Bessemans e de Potter). Prepara e distribuisce il B. C. G. nelle provincie della Fiandra Occidentale ed Orientale. Non ha osservato nessun incidente, ma non può fornire documentazioni precise.

3) *Bulgaria*. — *Istituto d'igiene della Facoltà di medicina di Sofia* (prof. Petroff). Dall'ottobre 1926 sino alla fine del 1929, 766 bambini sono stati vaccinati. La mortalità generale infantile è per la Bulgaria del 15,7 %: la mortalità generale dei vaccinati (tutti in contatto tubercolare) non è stata che dell'8,6 %. Per l'anno 1929 è stata calcolata a parte la mortalità del primo mese, quando cioè la vaccinazione non ha ancora prodotto i suoi effetti. Essa è del 5,3 % per i non vaccinati: del 5,1 % per i vaccinati (quindi presso a poco identica), mentre la mortalità generale da un mese ad un anno è dell'11,4 % nei non vaccinati, del 5,6 % per i vaccinati (cioè la metà).

4) *Danimarca*. — *L'Istituto sieroterapico dello Stato Danese* (dott. Madsen) si è occupato dal 1927 sopratutto delle ricerche sperimentali che hanno dimostrato l'innocuità del B. C. G. per gli animali e la stabilità delle culture, la cui virulenza non ha potuto esser esaltata con nessun artificio.

Alla *Clinica ostetrica di Copenaghen* il prof. Grammeltoff ha vaccinato soltanto 16 bambini tutti allevati in ambiente tubercolare: nessuna reazione fu osservata e lo sviluppo di tutti fu normale.

5) *Spagna*. — Nel suo rapporto alla conferenza di Oslo il prof. Sayè dice che attualmente più di 10.000 bimbi sono vaccinati col B. C.G., preparato a Madrid dall'*Istituto Alfonso XIII* e dall'*Istituto Llorente*, e a Barcellona dal *Laboratorio Municipale*. Le ricerche sperimentali fatte all'Università di Madrid dal prof. Pittaluga e dott. Garcia sulle variazioni leucocitarie nel sangue dei bambini vaccinati hanno permesso di confermare la realtà e la costanza del passaggio dei bacilli-vaccino attraverso le pareti intestinali. Il prof. Sayè e M. Mirabell hanno vaccinato a Barcellona dal XI-1925 al V-1930, 1065 bambini. La mortalità generale è stata:

	non vaccinati	vaccinati
da 0 ad 1 anno	26,3 %	14,5 %
da 1 a 2 anni	10,5 %	6,6 %
da 2 a 3 anni	6,5 %	—

La mortalità per tubercolosi:

	non vaccinati	vaccinati
da 0 ad 1 anno	19,6 %	5 %
da 1 a 2 anni	8,1 %	1,3 %
da 2 a 3 anni	5,4 %	—

A Siviglia il dott. A. Ariza ha vaccinato nel 1928, 604 fanciulli nati ed allevati in ambienti tubercolare (di essi il 57 % nati da madre tubercolosa). La mortalità generale è stata per i non vaccinati del 27,04 %, mentre pei vaccinati del 15,25 %. Dati questi risultati il prof. Sayè ha proposto di estendere il beneficio della vaccinazione al più gran numero possibile di bambini sia viventi in ambiente sano che tubercolare.

6) *Estonia.* — *Istituto di batteriologia di Tartu* (Dorpat). Il dott. Sclossmann ha iniziato nel 1927 la vaccinazione dei bimbi in ambiente tubercolare, ma per ora non può che confermare l'innocuità del B. C. G.

7) *Finlandia* — *Laboratorio dell'Università di Helsinki* (proff. O. Streng, E. Ruti, Jokela). La mortalità per tubercolosi dei bimbi nati da madri tubercolose è per i non vaccinati del 20 % secondo l'inchiesta eseguita da Streng. Undici bimbi, nati da madri tubercolose e vaccinati, presentano sviluppo normale senza il minimo incidente.

8) *Grecia.* — *Istituto Pasteur di Atene* (prof. G. Blanc) e *Servizio della Croce Rossa Ellenica* (proff. Lampadarios e Vassilopoulo). Dall'aprile 1925 alla fine del 1929, 3421 bimbi sono stati premuniti. In Grecia la mortalità generale infantile è da 0 a 5 anni del 23 %, nei vaccinati dell'8,7 %. La mortalità per tubercolosi nei non vaccinati è del 12 %, nei vaccinati del 0,8 %.

9) *Olanda.* — *Istituto sieroterapico dello Stato* ad Utrecht (proff. Alderschoff e H. van den Berg). Dal gennaio 1926, 365 bambini viventi in ambiente bacillifero sono stati vaccinati. Si è potuto osservare che la mortalità per tubercolosi è molto elevata nei bimbi non vaccinati esposti nelle loro famiglie all'infezione bacillare durante il primo trimestre di vita. Questa mortalità è stata per 53 bambini del 71,5 % nei due primi anni, mentre che per 55 fanciulli vaccinati e viventi nelle stesse condizioni è stata nulla. I risultati della vaccinazione sono stati adunque eccellenti.

10) *Ungheria.* — *Istituto di batteriologia* (prof. Preisz) e *Clinica del prof. Korany.* Le vaccinazioni sono state applicate sopratutto a Ujpest presso Budapest. Sono stati vaccinati 500 bambini esclusivamente in ambiente tubercolare: di essi 195 da più di un anno. Mentre la mortalità generale a Ujpest oscilla tra il 17 e il 20 %, quella dei neonati vaccinati è stata del 15,4 %.

11) *Italia.* — Il numero dei bimbi vaccinati col B. C. G. è attualmente di qualche migliaio. Il vaccino è preparato dall'*Istituto Vaccinogeno Antitubercolare di Milano* (prof. A. Ascoli), dall'*Istituto d'Igiene di Roma* (prof. G. Sanarelli) e dall'*Istituto d'Igiene di Bologna* (prof. Ottolenghi). Dall'agosto 1925 ai primi mesi del 1930 circa 1300 bambini, quasi tutti viventi in ambiente infetto, sono stati vaccinati col B. C. G. preparato dal prof. Ascoli. La mortalità per tubercolosi dei vaccinati non ha superato l'1 % e si è prodotta nei casi in cui non era stato possibile fare alcun isolamento dopo la nascita.

Il dott. Israëli che ha potuto osservare un gran numero di bambini vaccinati conferma che il B. C. G. non esercita nessuna azione dannosa sullo sviluppo dei fanciulli, che è certamente inoffensivo e che conferisce ad essi una resistenza manifesta di fronte alle altre malattie della prima infanzia.

Il prof. Ottolenghi che iniziò le vaccinazioni il 1° marzo 1926 non può dare ancora un giudizio sicuro sull'efficacia del vaccino, pur riconoscendone l'assoluta innocuità.

12) *Lettonia*. — *Istituto batteriologico dell'Università di Riga* (prof. Kirchenstein). Dal 1926 al 1929, 145 neonati sono stati vaccinati. Tutti erano in ottime condizioni nel mese di giugno del 1930.

13) *Norvegia*. — *Laboratorio dell'Ospedale Scuola Ulleval* ad Oslo. I dottori Heimbeck e Scheel dal 1926 hanno praticato senza interruzione la vaccinazione per via sottocutanea ad adulti non reagenti alla tubercolina. Col prof. O. Hansen i dottori Schultz, Handt e Skaar hanno vaccinato 2973 bambini o adulti: i risultati sono stati molto favorevoli, poichè mentre tra i 175 soggetti a cutireazione negativa si è avuto il 2,28 % di casi di tubercolosi, tra i 1145 vaccinati dall'agosto 1927 al novembre 1929 se ne ebbe solo il 0,35 %. Le stesse constatazioni furono fatte con le allieve infermiere di Ulleval.

14) *Polonia*. — *Istituto d'igiene dello Stato* e *Società polacca di lotta contro la tubercolosi* (prof. Michalowics). *Istituto di microbiologia di Poznan* (proff. Padlewski, J. Zeyland, Piazecka-Zeyland). Dal 1927 alla fine del 1929, 6937 bambini sono stati vaccinati a Varsavia e 1737 a Poznan. Dalle osservazioni fatte risulta che i soggetti vaccinati sono più resistenti alle malattie dell'infanzia. Le ricerche dei Zeyland, su 56 bimbi vaccinati e morti per malattie intercorrenti ad età varie, hanno dimostrato la realtà del passaggio del B. C. G. attraverso le pareti intestinali, l'innocuità perfetta e la stabilità del vaccino. Gli autori hanno potuto ancora ottenere culture pure di B. C. G. da gangli mesenterici di bimbi vaccinati sei mesi prima, senza che se ne fosse minimamente esaltata la virulenza.

15) *Rumania*. — *Istituto sierologico dello Stato* (prof. Cantacuzène) a Bucarest. La vaccinazione col B. C. G. è stata introdotta nel 1926 ed in 37 città è applicata sistematicamente a tutti i neonati, e così anche in due provincie rurali. Alla fine del 1929 il numero dei vaccinati era di circa 45.000, attualmente supera i 60.000. La mortalità generale è due volte minore nei vaccinati che nei non vaccinati. A Craiova il dott. Laugier ha potuto seguire parallelamente durante tre anni dei gruppi abbastanza numerosi di neonati vaccinati e non vaccinati. Nel 1927 la mortalità generale è stata del 15,85 % per i non vaccinati, del 7,22 % per i vaccinati. Nel 1928 questi stessi bambini hanno fornito una mortalità generale dell'8,37 % per i non vaccinati e del 5,67 % per i vaccinati. Infine durante il terzo anno questi stessi fanciulli hanno dato una mortalità generale del 4,6 % per i primi e dell'1,5 % per i secondi. Il beneficio della vaccinazione antitubercolare rispetto alla mortalità generale si estende oltre il primo anno di vita, poichè nessuno di questi bambini era stato rivaccinato. Il prof. Cantacuzène conclude, in seguito alla vasta esperienza rumena, che la vaccinazione è perfettamente inoffensiva e che quindi si deve estendere a tutti i neonati viventi sia in ambiente apparentemente sano che infetto.

16) *Russia*. — *Nove centri di studio, di preparazione e distribuzione del B. C. G.* sono attualmente in funzione. Tutte le ricerche concludono nell'affermazione che questo germe è un virus attenuato fisso, inoffensivo per tutte le specie animali e che possiede incontestabilmente delle proprietà immunizzanti. L'impiego del B. C. G. nei bambini nati in ambiente tubercolare è stato deciso dal IV Congresso Panrusso per lo studio della tubercolosi.

A Kharkoff dal 1926 al 1° giugno 1930 si registravano 1500 vaccinati dei quali 1200 in contatto con tubercolosi. La mortalità per tubercolosi dei non vaccinati oscilla tra il 15 e il 16 %; quella dei vaccinati tra il 2 e il 3 %.

ERRATA-CORRIGE

A. Calmette. *La vaccinazione preventiva contro la tubercolosi.*

Nel precedente N. 1 (Gennaio) di questa Sezione Medica del « Policlinico », alla pagina 9, per negligenza del proto, sono state inserite fuori posto le cifre percentuali riferentesi alla mortalità generale e per tubercolosi dei bambini vaccinati e non vaccinati.

Dal suddetto Numero 1 vanno pertanto staccate le pagine (7, 8, 9 e 10) e sostituite con le presenti.

17) *Svezia.* — *Laboratorio di batteriologia di Gothembourg* (dott. Wassen), *Istituto di batteriologia di Stoccolma* (prof. C. Naeslund). Dal settembre 1927 al 1° maggio 1930, 4009 bambini sono stati vaccinati nella sola provincia della Bothnia settentrionale, cioè il 27,1 % di tutti i neonati. La mortalità generale dei non vaccinati è stata nella stessa provincia del 22,2 % da 0 ad 1 anno e del 6,6 % per i vaccinati. Da 1 a 2 anni le cifre corrispondenti sono 2,8 %-1,1 %. « Non v'è alcun dubbio » scrive il prof. Naeslund nella sua relazione « che la mortalità generale dei vaccinati in Bothnia settentrionale sia molto inferiore a quella dei non vaccinati, benchè le possibilità di contagio fossero per i due gruppi perfettamente identiche ».

Il prof. Wallgren pratica la vaccinazione intracutanea e trattiene i bambini in Clinica sino al momento in cui presentano una cutireazione positiva: solo allora li restituisce alle famiglie.

Dei 106 casi vaccinati tutti sono ad oggi in ottimo stato, benchè 62 di essi siano rimasti in contatto bacillare da 24 a 36 mesi.

18) *Svizzera.* — *Istituto d'igiene di Zurigo* (prof. Silberschmidt). Un piccolo numero di vaccinazioni è stato praticato (154), ma non è ancora possibile stabilire delle statistiche.

19) *Cecoslovacchia.* — *Istituto d'igiene dello Stato* (Praga, prof. Vacek). Dal 1927 al 1° marzo 1930, 1233 bambini sono stati vaccinati. La Direzione delle Ferrovie dello Stato fa vaccinare tutti i neonati del suo personale e questi bimbi sono rigorosamente sorvegliati. I risultati sono eccellenti. La mortalità generale non è stata che del 3 % e lo stato sanitario dei vaccinati è notevolmente migliore di quello dei controlli.

20) *Jugoslavia.* — *Istituto centrale d'igiene di Belgrado* (prof. Rankovitch), *Clinica medica dell'Università di Belgrado* (prof. Radossvlievitch). Dal luglio 1927 sono stati vaccinati in clinica 793 bambini di cui 100 di famiglie tubercolose. Nessun esito letale per tubercolosi si è prodotto tra essi, mentre tra i non vaccinati ed in contatto tubercolare si è avuto una mortalità del 10,2 %.

B) Paesi fuori d'Europa.

1) *Argentina.* — Il vaccino è preparato dal *Laboratorio dei servizi d'igiene dello Stato a La Plata* (dott. Arena). Sino al 31 maggio 1929, 846 neonati, viventi in ambiente tubercolare, erano stati vaccinati. La mortalità generale di essi è stata del 18,9 %, mentre quella dei non vaccinati è del 24,03 %.

Alla maternità dell'ospedale Tornu il dott. Raimondi vaccina regolarmente tutti i nati di madre tubercolosa. Dal 1925 ad oggi essi ammontano a 296 e la loro mortalità generale è dell'1,6 %, mentre per i non vaccinati sale al 4,5 %.

I relatori Arena, Raimondi e Carreno concludono che il B. C. G. è inoffensivo, che i bimbi vaccinati si sviluppano in eccellenti condizioni e che il vaccino è un virus attenuato fisso.

2) *Brasile.* — Il B. C. G. è distribuito dai seguenti laboratori: *Laboratorio dello Stato di Rio a Niteroi* (Vital-Brazil), *Istituto Osvaldo Cruz a Maginhos* (C. Chagas), *Laboratorio batteriologico di San Paolo* (C. Ferreira), *Dispensario Fontès a Porto Alegre*, Rio Grande do Sul (Pereira Filho).

A Rio il 15 aprile 1929 più di 2300 neonati erano stati vaccinati. Il loro numero è attualmente molto più considerevole. La mortalità generale infantile da 0 ad 1 anno oscilla tra 15 e 21 %: essa è del 3,5 % per i vaccinati. Contemporaneamente prende sempre maggior sviluppo la vaccinazione per via sottocutanea delle persone d'ogni età con cutireazione alla tubercolina negativa. Il dott. Fontès nella sua comunicazione ad Oslo ha segnalato che ovunque si osserva una notevole resistenza dei bambini vaccinati non solo all'infezione tubercolare, ma anche alle malattie dell'infanzia.

3) *Canadà.* — Il solo centro di vaccinazione che funziona da diversi anni è quello creato dal prof. J. Baudouin dell'Università di Montreal. Dal 1926, 1700 bambini nati ed allevati in ambiente tubercolare sono stati vaccinati senza il minimo incidente.

La mortalità infantile è stata del 4,8 % tra i vaccinati, mentre si è elevata al 17,6 % tra i non vaccinati viventi in identiche condizioni e sorvegliati ugualmente dal servizio della Scuola d'Igiene sociale di Montreal. La mortalità per tubercolosi che è del 25 % per i bimbi non vaccinati ed in contatto infettante è caduta a 3,6 % per i vaccinati. Dati gli eccellenti risultati ottenuti, l'Università di Montreal darà un maggiore e più intenso sviluppo al servizio del B. C. G.

4) *Chilì.* — Alla *Maternità dell'ospedale di Santiago* il dott. Monckeberg ha vaccinato parecchie centinaia di bambini e così il prof. Fontecilla.

5) *Congo Belga.* — Il dott. Walravans del *Laboratorio batteriologico di Elisabetteville*, ha vaccinato dal marzo 1929, 175 bambini di razza nera, senza incidenti. A Stanleyville il dott. Schwetz pratica la vaccinazione sottocutanea agli allievi delle scuole elementari e che non reagiscono alla tubercolina. La percentuale media dei reagenti è del 37,2 %, mentre raggiunge il 60 % nei ragazzi di più di 15 anni. L'infezione tubercolare è quindi di già notevolmente diffusa nei centi di colonizzazione europea e la vaccinazione col B. C. G. può rendere dei grandi servigi.

6) *Cuba.* — Alla Avana il dott. Sanchez de Fuentes ha vaccinato 68 neonati di cui 36 di famiglie tubercolose. Nessun caso di morte per tubercolosi si è sinora verificato. Il vaccino è preparato al *Laboratorio della Direzione di Sanità.*

7) *Stati Uniti di America.* — Uno studio molto completo, sia dal punto di vista sperimentale che clinico, è stato iniziato nel dicembre 1926 sotto gli auspici della « *Metropolitan Life Insurance C.o* » dai dott. William H. Park, Kereszturi e Schick a New-York. Soltanto i figli di madri tubercolose sono stati vaccinati e sorvegliati accuratamente, come i controlli posti nelle identiche condizioni di vita. Sino al 1° gennaio 1930 il numero dei vaccinati era di 208, quello dei controlli di 350. La mortalità per tubercolosi da 0 ad 1 anno è stata del 0,9 % nei vaccinati e di 8,9 % nei controlli: da 1 a 2 anni questa mortalità è stata nulla per i vaccinati e del 3,8 per i controlli. Il rapporto di William Park alla Conferenza di Oslo conclude affermando che la vaccinazione col B. C. G. è inoffensiva e che sembra conferisca ai bambini una resistenza di fronte all'infezione virulenta.

8) *Giappone.* — Un gran numero di lavori sperimentali è stato eseguito sin dal 1925 da Watanabi, Higashida, Nakamura, Azai, Imamura ed Ito e tutti dimostrano l'innocuità perfetta del B. C. G., la tendenza regressiva, sino alla guarigione spontanea, delle lesioni che esso produce quando è

iniettato ad alte dosi, nonchè la reale premunizione che conferisce rispetto ad infezioni virulente non massive. Non sono state pubblicate ancora statistiche di bambini vaccinati.

9) *Isole Maurizio.* — Il B. C. G. è preparato al *Laboratorio del Reduit* (dott. Maya) sin dal settembre 1925 e da allora 4.407 neonati sono stati vaccinati. La mortalità per tubercolosi è stata per essi, da 0 a 1 anno, dell'1,1 % e nulla da 1 a 2 anni. La mortalità generale da 0 ad 1 anno è stata del 5,1 % per i vaccinati e del 12,5 % per i non vaccinati.

10) *Uruguai.* — Il dott. Moreau ha introdotto il B. C. G. a Montevideo sin dal 1925 e le vaccinazioni sono state praticate sotto la direzione del dott. Martirene, direttore generale della Sanità Pubblica, nel Dispensario Alberto Calmette appositamente creato. Il numero dei bimbi attualmente vaccinati supera i 10.000. Dei 3.082 bambini vaccinati nel 1928, 1189 sono stati sorvegliati regolarmente: la loro mortalità generale da 0 ad 1 anno è stata del 7,23 per cento e la loro mortalità per tubercolosi nulla, benchè 68 vivessero in ambiente bacillifero. Dei 3691 del 1929, 1378 sono stati sorvegliati: la loro mortalità generale è stata dell'8,77 % da 0 ad 1 anno, e quella per tubercolosi del 0,1 %: da 1 a 2 anni, la mortalità generale è stata dell'1,8 % e quella per tubercolosi nulla.

La mortalità generale da 0 ad 1 anno è a Montevideo tra 11 e 12 %. Il B. C. G. si è sempre mostrato perfettamente inoffensivo.

***

La seguente tabella mette in evidenza i risultati d'insieme ottenuti sia sulla mortalità generale che sulla mortalità per tubercolosi dei bambini da 0 ad 1 anno nati da madri tubercolose, non separati ed allevati in ambiente tubercolare, nei paesi che praticano la vaccinazione col B. C. G.

I. — EUROPA.

	Mortalità generale		Mortalità per tubercolosi	
	Non vaccinati	Vaccinati	Non vaccinati	Vaccinati
Germania (Bleialf-Eifel)			3.0	0.5
Belgio (Hainaut) . .			11.0	1.6
» (Liegi) . . .	29.8	6.0		
Bulgaria (Sofia) . .	15.7	8.6		
Spagna (Barcellona) .	26 3	14.5	19.6	5.0
» (Siviglia) . .	27.0	15.2		
Grecia (Atene) . . .	23.0	8.7	12.0	0.8
Ungheria (Ujpest) . .	18.5	15.4	?	0.6
Polonia (Varsavia) . .			38.0	12.2
Rumania (Craiova) . .	15.8	7.2	25.0	1.3
Russia (Kharkoff) . .			16.9	2.4
» (Kiew) . . .	8.3	3.2		
Svezia	22.2	6.6		
Cecoslovacchia (Praga)		3.0		
Jugoslavia (Belgrado) .			10.2	0

II. — Paesi all'infuori dell'Europa.

	Mortalità generale		Mortalità per tubercolosi	
	Non vaccinati	Vaccinati	Non vaccinati	Vaccinati
Repubbl. Argentina (Buenos-Aires)	24.0	18.9	4.6	1.6
Brasile (Rio)	18.0	3.5		
Canadà (Montréal) . . .	17.6	4.8	25.0	3.4
Stati Uniti (New-York)	16.3	9.6	8.0	0.9
Isole Maurizio (Oceano Indiano)	12.5	5.1		1.1
Uruguai	11.5	7.2		

III. — Influenza della vaccinazione col B. C. G. sulla diminuzione della mortalità infantile sia generale che per tubercolosi.

Dopo la lettura delle cifre e dei dati precedentemente riferiti non si può più porre in dubbio la riduzione notevole, spesso del 50 % e talora anche di più, della mortalità generale dei bambini, determinata dalla vaccinazione col B. C. G. Prendendo per base d'apprezzamento la mortalità generale (e non soltanto quella per tubercolosi, dei vaccinati e dei non vaccinati nati da famiglie tubercolose od allevati in contatto con persone bacillifere) si sfugge sicuramente ad ogni errore d'interpretazione delle cause di morte. Per i neonati, la diagnosi della malattia che ne ha determinato la morte è raramente controllata dal medico di famiglia e quindi è spesso errata, mentre il numero totale delle morti avvenute in ogni gruppo, non può dar luogo ad alcuna confusione. D'altra parte esiste una differenza anormale tra la mortalità generale dei vaccinati e dei non vaccinati, se si ammette che tra i bambini da 0 ad 1 anno (se si eccettuano quelli nati ed allevati in ambiente bacillifero e che muoiono nella proporzione del 16-25 %) la tubercolosi ne uccida non più del 2 per mille; realmente essa ne colpisce un numero molto più elevato.

Due sono allora le ipotesi: o l'infezione tubercolare (forse allo stato d'elementi virulenti filtrabili impossibili a dimostrare all'autopsia e difficilissimi a supporre durante la vita) ha una parte molto maggiore di quella sinora ammessa, nella mortalità infantile, ovvero l'organismo del neonato che alberga prima e digerisce ed elimina poi dei bacilli B. C. G. non virulenti, ha una particolare attitudine a resistere ad alcune altre infezioni comuni dell'infanzia. Questa seconda ipotesi è quella ammessa dalla maggior arte dei medici in Francia, in Rumania ed in altri paesi.

La constatazione di questa resistenza è così manifesta e così frequente che è impossibile negarla e non attribuirla alla vaccinazione preventiva col B. C. G. eseguita sin dai primi giorni dopo la nascita.

Questo beneficio appare sopratutto evidente se si contano separatamente, come ha potuto farlo Petroff in Bulgaria, la mortalità del primo mese di vita dei vaccinati e dei non vaccinati, mortalità che è ovunque considere-

vole poichè rappresenta presso a poco un decimo dei decessi del primo anno di vita. Mentre nel primo mese la mortalità generale è per i vaccinati ed i non vaccinati presso a poco uguale, poichè gli effetti della premunizione non si sono ancora potuti produrre, essa diminuisce notevolmente dopo questo periodo tra i primi, mentre è del doppio tra i non vaccinati (11,4 % invece di 5,6 %).

In Francia si è osservato lo stesso fenomeno nel territorio di Guebwiller nella provincia del Reno Superiore.

Nel 1928 tutti i bambini nati nel comune, senza eccezione, sono stati vaccinati, cioè 145.

Nel 1925 vi erano state 178 nascite e nessun bambino era stato vaccinato. Orbene, la mortalità generale fu rispettivamente:

	1925 non vaccinati	1928 vaccinati
da 0 ad 1 mese	2,70 %	2,76 %
da 1 mese ad 1 anno	5,1 %	1,37 %

Si può supporre che questa differenza sia in parte dovuta al fatto che i bambini vaccinati sono curati e sorvegliati con maggior attenzione dalle loro famiglie che non i non vaccinati. Questo può esser vero per quei bimbi le cui madri hanno richiesto la vaccinazione, ma non lo è certamente per tutti gli altri, e sono la maggior parte, clienti dei Dispensari. In queste organizzazioni le infermiere visitatrici esercitano la medesima sorveglianza sui vaccinati e sui non vaccinati.

Si deve adunque innanzi tutto ammettere la innocuità assoluta del B. C. G. perchè, anche se fosse molto poco nocivo, la mortalità generale dei vaccinati sarebbe fatalmente superiore a quella dei non vaccinati: infine la sua efficacia preventiva dell'infezione bacillare è netta poichè la mortalità per tubercolosi è quasi nulla tra i vaccinati, come lo mostrano tutti i documenti riuniti in occasione della Conferenza Internazionale di Oslo.

Se da una parte la premunzione col B. C. G. favorisce certamente l'applicazione delle altre misure di profilassi individuale e sociale, non si può disconoscere ch'essa concorra per se stessa, in larga misura, a ridurre la mortalità generale infantile in tutti i paesi ove è metodicamente applicata.

RIASSUNTO.

L'A. dopo aver riaffermato l'innocuità del B. C. G. ed indicato su quale errore erano basate le esperienze che pretendevano dimostrare la possibile rivirulentazione del B. C. G. passa in rivista i dati statistici riferiti dai vari delegati alla Conferenza di Oslo.

L'esame delle statistiche dei paesi stranieri ove è metodicamente applicata la premunizione col bacillo di Calmette e Guérin, mette in rilievo la notevole riduzione della mortalità generale e per tubercolosi dei bambini vaccinati.

II.

Istituto Farmacologico dell'Università
e Clinica per le malattie allergiche: Leiden (Olanda).
Direttore: prof. dott. Storm van Leeuwen.

Le curve respiratorie nelle diverse forme di asma.

Dott. Giuseppe Lazzaro,
assistente della Scuola di Semeiotica della R. Università di Roma.

In una pubblicazione, recentemente apparsa nella *Münchener Med. Woch.* (1), Storm van Leeuwen e Storm hanno proposto un metodo molto semplice per la registrazione del respiro negli asmatici ed hanno nello stesso tempo stabilito l'importanza delle curve del respiro, così ottenute, per la diagnosi e la prognosi dei diversi casi di asma.

La registrazione dei movimenti respiratorii si ottiene per mezzo di un semplice spirometro, le cui oscillazioni di livello sono trascritte direttamente su un foglio di carta millimetrata, la quale scorre con velocità uniforme (2 millimetri per secondo).

Si fa prima respirare calmo per qualche minuto il malato, le cui narici sono chiuse da una pinza, mentre l'imboccatura dell'apparecchio mediante un rubinetto a tre vie, sta in comunicazione con l'aria esterna. Girando, poi, il rubinetto si stabilisce la comunicazione con lo spirometro; il malato fa alcune respirazioni normali, poi lo si invita a compiere una inspirazione ed una espirazione massima, più rapidamente che gli sia possibile. Lo si fa poi di nuovo respirare in modo calmo un paio di volte.

La figura 1, che è tratta dal lavoro di Storm van Leeuwen, dà un esempio di una curva normale di un soggetto sano. Si può facilmente in una tale curva leggere la capacità vitale, l'aria respiratoria, l'aria complementare, l'aria di riserva ed inoltre, ciò che è molto importante, il tempo di respirazione. Per tempo di respirazione Storm van Leeuwen intende il tempo, che intercorre tra il principio di un'inspirazione massima e la fine di una espirazione anch'essa massima. Nei soggetti normali questo tempo oscilla tra 4 e 6 secondi.

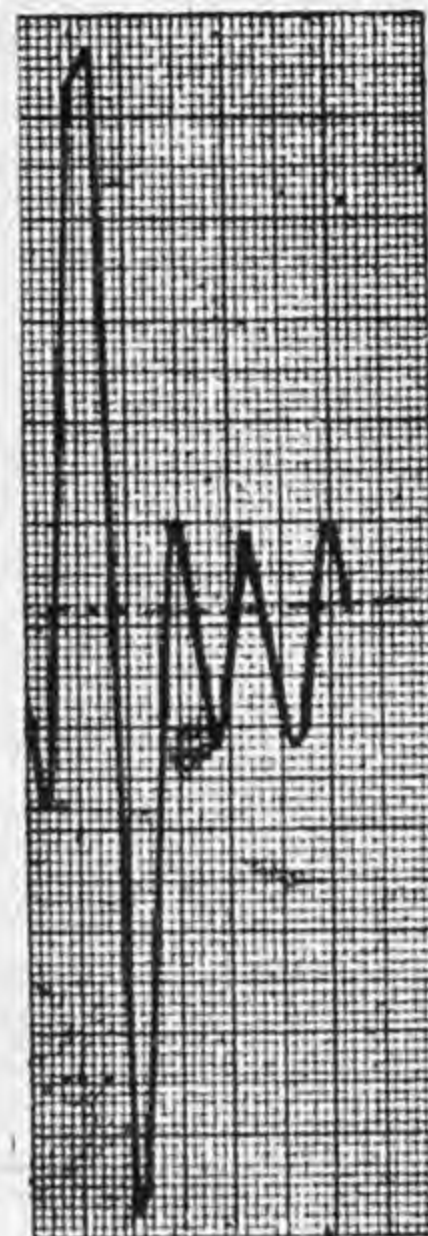
Se si registra, invece, la curva respiratoria di un asmatico cronico, nell'intervallo tra gli accessi, si ottiene per lo più una curva, che differisce notevolmente da quella di un individuo normale.

---

(1) *Ueber den Begriff des funktionellen Emphysems.* Münch. med. Woch., 1929, Nr. 10, S. 401.

Come è noto, gli asmatici cronici debbono essere in genere considerati come pazienti allergici. In essi, cioè le manifestazioni morbose sono provocate dall'azione di determinate sostanze (che vengono chiamate allergeni), le quali non hanno alcuna azione su soggetti normali, ma possono in determinati individui sensibilizzati provocare gravi sintomi morbosi. Nella

Fig. 1.

Curva respiratoria normale.
Tempo di respirazione: 5 secondi.
Capacità vitale: 4392 cmc.
Aria respiratoria: 840 cmc.
Aria complementare: 1719 cmc.
Aria di riserva: 1833 cmc.
Questa figura, come anche le seguenti, si debbono leggere da destra verso sinistra.

maggior parte di questi asmatici cronici, anche se gli accessi acuti sono regolarmente troncati con iniezioni di adrenalina, la respirazione, nell'intervallo tra gli accessi, per lo più non è normale, per cui spesso in uno di questi casi si fa diagnosi di enfisema o di bronchite cronica. Questa diagnosi, però, è per lo più errata, benchè non si possa negare che in tali malati possa, talvolta, svilupparsi un vero enfisema polmonare o una bronchite cronica. Storm van Leeuwen ha dimostrato che nella maggior parte dei casi, il benessere del paziente e la sua capacità di lavoro non dipendono da questo supposto enfisema o dalla bronchite, ma sono in rapporto ad uno stato particolare, da lui chiamato enfisema funzionale. Per enfisema funzionale intende, quindi, uno stato, che può durare mesi ed anche anni ed in cui all'esame fisico i limiti inferiori del polmone sono abbassati, l'aia di ottusità assoluta del cuore è rimpiccolita e si ascoltano sibili e gemiti sull'intero torace: malgrado tutto ciò non si può parlare di vero enfisema. Se si proteggono, infatti, tali asmatici cronici dall'azione degli allergeni, i sintomi morbosi cessano rapidamente nella maggior parte dei casi. È data con ciò la prova che non vi era un vero enfisema e poichè anche i sibili ed i gemiti scompaiono rapidamente, cioè in pochi giorni, è permesso anche di escludere l'esistenza di una vera bronchite. S'intende naturalmente che i sintomi morbosi ricompaiono, se il malato ritorna in un ambiente ricco di allergeni.

Questo stato particolare, dunque, descritto per la prima volta da Storm van Leeuwen come enfisema funzionale, si distingue nettamente sia dal così detto *volumen pulmonum auctum*, che dall'enfisema vero. La differenza con questo ultimo, come si è già dimostrato, consiste essenzialmente nel fatto che i sintomi morbosi surricordati sono *reversibili*: mancano, quindi le alterazioni anatomiche, che caratterizzano il vero enfisema.

La fig. 2, anch'essa tolta dalla comunicazione di Storm van Leeuwen dà un esempio di una curva respiratoria di un caso tipico di enfisema funzionale.

La caratteristica di una tale curva, più che nella diminuzione della capacità vitale consiste essenzialmente nell'allungamento del tempo di respirazione, che in questo caso raggiunge i 21 secondi. Seguendo le curve respiratorie di tali malati, le modificazioni che in esse possono osservarsi nel

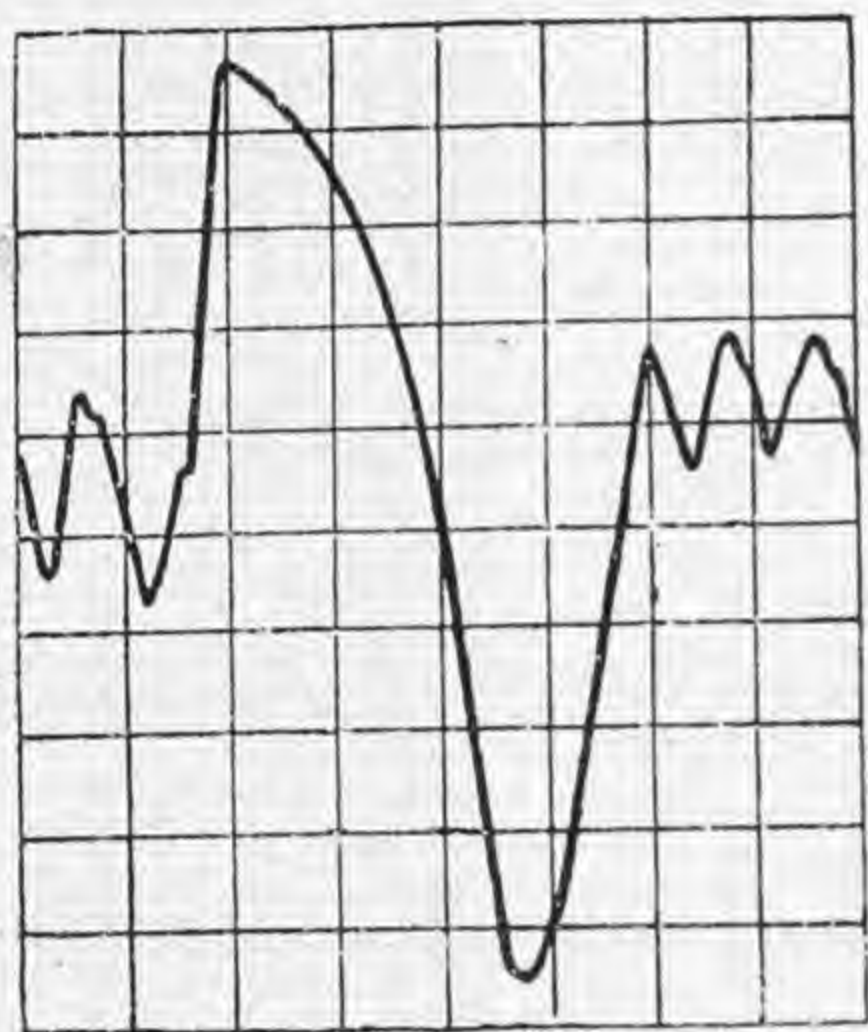



FIG. 2.

Curva respiratoria di un caso di enfisema funzionale.
Cap. vit. sufficiente, ma tempo di respirazione troppo lungo.
Tempo di respirazione: 21 secondi.
Capacità vitale: 3476 cmc.
Aria respiratoria: 535 cmc.
Aria complementare: 1872 cmc.
Aria di riserva: 1070 cmc.

passaggio dall'enfisema funzionale in uno stato più normale sono di due ordini diversi. La modificazione più importante e nello stesso tempo più frequente consiste nella diminuzione del tempo di respirazione, mentre la capacità vitale aumenta in modo non considerevole, in altri casi vi è un aumento notevole della capacità vitale, mentre il tempo di respirazione rimane pressochè invariato. In alcuni casi, come è facile intendere, si possono nella stessa curva osservare ambedue le modificazioni.

Durante una mia permanenza nella Clinica per malattie allergiche di Storm van Leeuwen in Leiden (Olanda), ho avuto l'opportunità, per cortese concessione del professore, di seguire durante qualche tempo le curve respiratorie di 14 asmatici. Il lavoro è stato condotto nel modo seguente: fu presa — come del resto è abituale in questa Clinica — la curva respiratoria di ogni malato al momento del suo ingresso in Clinica, poi io ripresi le curve ogni giorno nella stessa ora e potei così studiare l'influenza sull'enfisema funzionale dei diversi metodi di cura. E' importante notare che nella ricerca da me eseguita, si osserva solo lo stato permanente, poichè in tutti gli ammalati della Clinica gli accessi acuti sono sempre e subito troncati mediante iniezioni di adrenalina.

Come noto, Storm van Leeuwen divide l'asma allergico (fatta esclusione dell'ipersensibilità ai pollini) nei seguenti gruppi:

1) il gruppo degli allergeni del clima;

2) il gruppo dell'ipersensibilità verso peli animali;

3) il gruppo dell'ipersensibilità verso sostanze nutritive.

4) il gruppo della sensibilizzazione batterica, a cui è da assegnarsi come sottogruppo, il così detto gruppo dell'aspirina.

Il gruppo del clima è tra questi il più importante e comprende circa il 75 % di tutti gli allergici. Il gruppo dell'aspirina comprende circa il 10 % degli asmatici; i rimanenti asmatici appartengono ai gruppi 2, 3 e 4.

Ho avuto l'opportunità, nella mia ricerca, di seguire 6 casi del gruppo del clima e 7 casi del gruppo della sensibilizzazione batterica:

a) I casi del gruppo del clima.

Credo interessante riportare ciò che Storm van Leeuwen intende per allergeni del clima. (Referat. Hamburg 7. Aug. 1930):

« Nella prevalente maggioranza dei casi, l'asma è dovuta ad un'ipersensibilità verso allergeni del clima, che noi distinguiamo in allergeni della casa ed allergeni esterni, di essi i primi sono i più importanti. Case, le quali sono costruite su terreni sabbiosi, rocciosi e silicei, quindi su terreno secco, con basso livello di acqua sotterranea, sono in generale prive di allergeni. Case, costruite su terreno umido, con alto livello di acqua sotterranea, sono ricche di allergeni.

Circa il 70 % degli asmatici sono allergici del clima. Tra gli asmatici, che abitano in regioni umide, vi è un numero relativamente maggiore di allergici del clima, che tra gli asmatici che abitano in regione asciutta. L'azione degli allergeni della casa può essere esclusa per mezzo di una semplice camera, priva di allergeni, ventilata con aria esterna non purificata, gli allergeni dell'esterno possono essere allontanati per purificazione dell'aria. Il migliore metodo di purificazione è il raffreddamento (con susseguente riscaldamento) per cui l'aria diviene secca e povera di allergeni. La permanenza nella camera priva di allergeni non guarisce il malato — come non lo guarisce il soggiorno in alta montagna — si rende, però, possibile per questa permanenza la diagnosi del caso e nello stesso tempo la desensibilizzazione. Ma il trattamento desensibilizzante non è l'essenziale nella terapia dell'asma da clima. Quando sia stato accertato che un malato reagisce bene per il soggiorno nella camera priva di allergeni, il medico deve anche sforzarsi di modificare le condizioni ambientali della casa del paziente, in modo da permettere che il malato anche in casa sia protetto, quanto più è possibile, dai suoi allergeni. Ciò naturalmente si ottiene nel modo più semplice, installando nella casa del malato una delle suddette camere. Negli ultimi anni sono stati fatti dalla tecnica dei grandi progressi in questo campo.

La camera ora è smontabile ed il suo impianto può essere effettuato in poche ore ed in ogni casa; l'aria è aspirata dalla finestra, rendendosi così superfluo il tubo esterno sul tetto ed oltre a ciò il prezzo della camera è molto diminuito, così che essa è stata resa accessibile ad un più grande cerchio della popolazione. Il fatto che la camera è smontabile e può essere facilmente trasportata da una casa all'altra offre la possibilità di fare in determinati malati una prova con la camera.

Se l'installazione di una camera priva di allergeni non è possibile, bisogna cercare di ottenere in altro modo il risanamento della casa. Da due anni vi sono nella nostra Clinica delle visitatrici di case, le quali in ogni caso di asma da clima visitano la casa del malato e danno indicazioni importanti sull'addobbamento di essa ed in speciale modo della camera da letto. Queste visitatrici richiedono la fornitura di un buon materiale da letto (materassi a molle di acciaio), l'allontanamento di mobili contenenti allergeni; di tappeti, ecc.

Noi consideriamo questo lavoro di assistenza come uno degli elementi più importanti della terapia dell'allergia da clima ».

Nei casi di asma da clima, quindi, tanto gli accessi acuti, come anche i sintomi dell'enfisema funzionale sono causati dalla presenza nell'aria di allergeni del clima. Come si è detto, se sono responsabili gli allergeni della casa, la loro azione può essere facilmente esclusa, tenendo il malato nella camera priva di allergeni in cui si trova solo un materasso di ferro, coperto

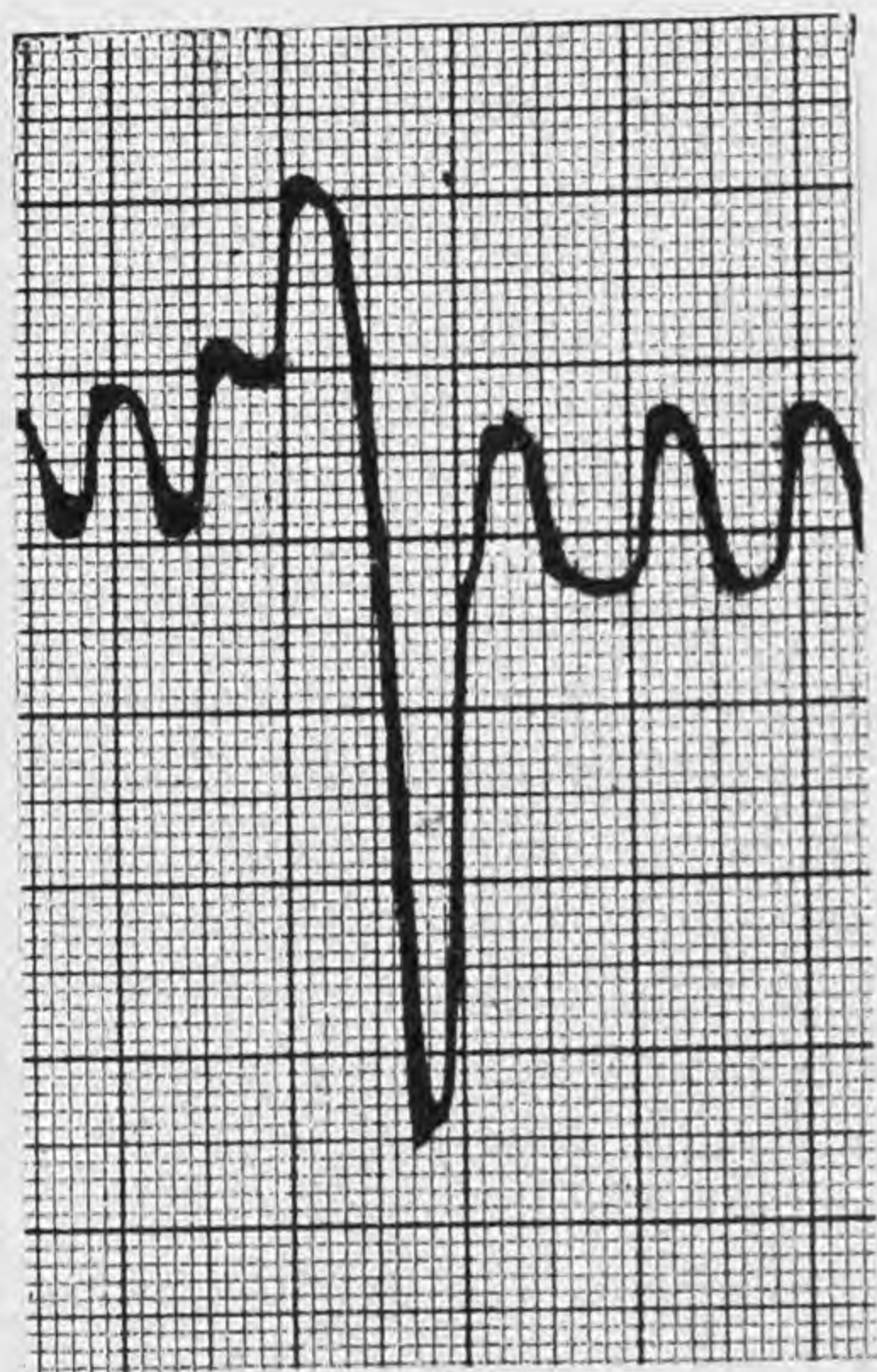



Fig. 3.

Aria resp.: 382 cmc.
Aria compl.: 1222 cmc.
Aria di riserva 535 cmc.
Cap. vit.: 2139 cmc.
Tempo di resp.: 6 secondi.

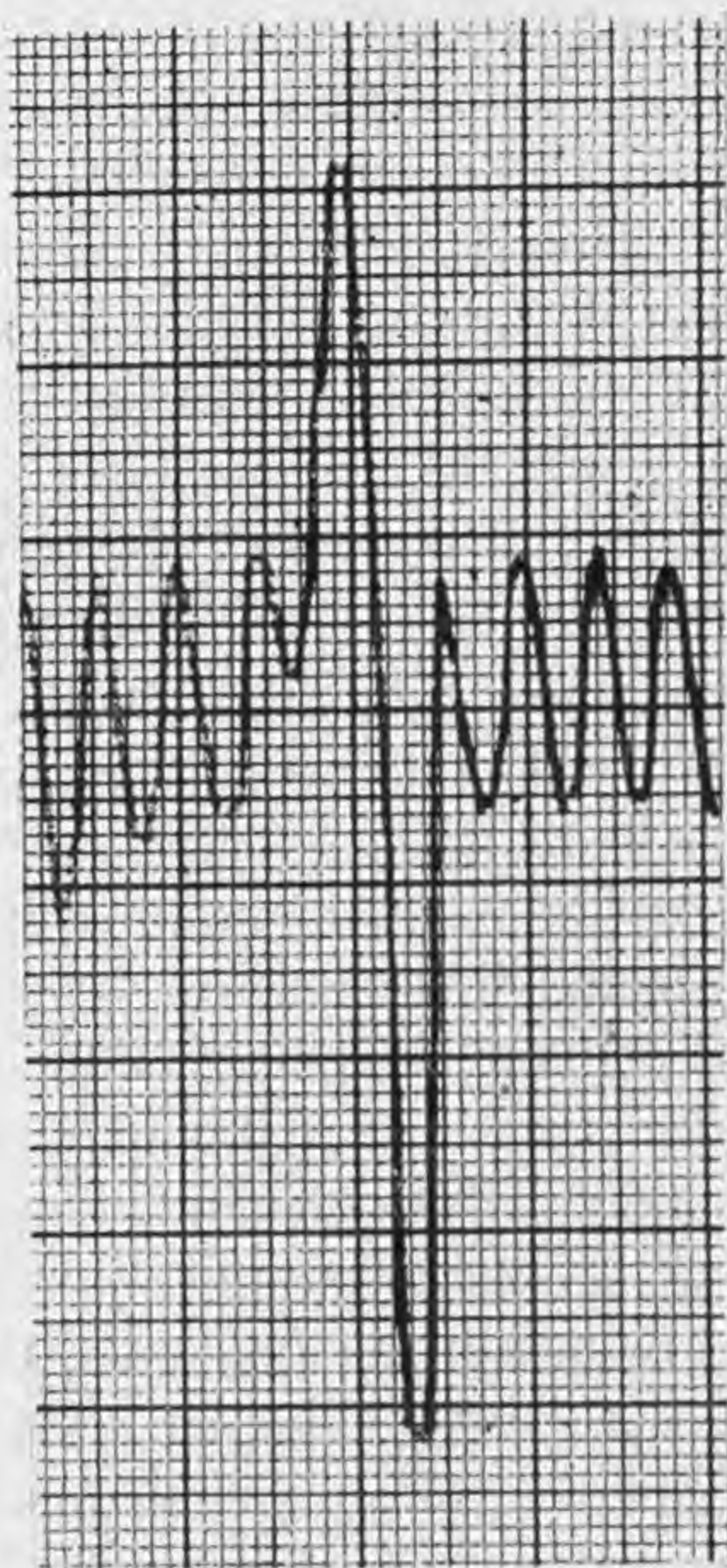



Fig. 4.

Aria resp.: 497 cmc.
Aria compl.: 1413 cmc.
Aria di riserva: 917 cmc.
Cap. vit.: 2827 cmc.
Tempo di resp.: 4 secondi.

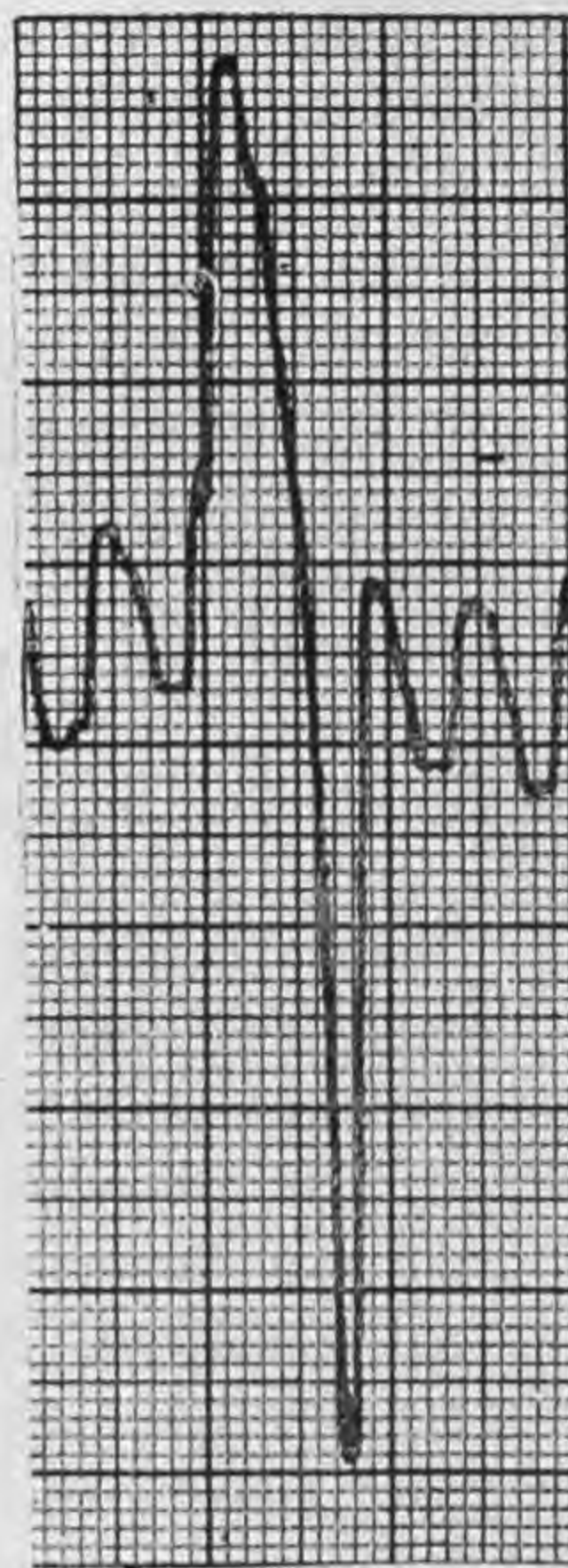



Fig. 5.

Aria resp.: 382 cmc.
Aria compl. 1452 cmc.
Aria di riserva: 1108 cmc.
Cap. vit.: 2942 cmc.
Tempo di resp.: 5 secondi.

con coperte di lana, una tavola e niente altro. La camera è ventilata con aria esterna, aspirata per mezzo di un ventilatore e nell'inverno riscaldata, prima di essere immessa nella camera; non è quindi, necessario che l'aria sia filtrata. La filtrazione, che viene fatta nel modo surricordato del raffreddamento e susseguente riscaldamento, occorre solo in casi determinati. Bisogna ancora ricordare che non è necessario che i pazienti stiano sempre nella camera, è sufficiente solo che essi vi si trattengano nella notte, mentre durante il giorno possono accudire al loro lavoro ordinario.

L'influenza della permanenza nella camera priva di allergeni, fu molto evidente in 6 dei casi, da me studiati.

Nelle figure 3, 4 e 5 ne è dato un esempio chiaro. Nella fig. 3 è riportata la curva respiratoria di una donna di 44 anni, subito dopo il suo ingresso in Clinica (21-VII-1930). Questa donna aveva sintomi evidenti di enfisema funzionale. Dopo alcuni giorni di permanenza nella camera priva di allergeni si potè osservare un miglioramento manifesto: nella curva presa

il 29-VII si può notare una diminuzione del tempo di respirazione (da 6 a 4 secondi) ed un aumento della capacità vitale (da 2139 cmc. a 2827 cmc.). Questo miglioramento è ancora più evidente nella figura 5, in cui è riportata la curva respiratoria della malata al momento della sua uscita dalla Clinica (7-VIII-1930).

La figura 6 rappresenta la curva respiratoria di una ragazza di 18 anni, nel giorno del suo ingresso in Clinica (28-VII-1930). Vi erano i segni di

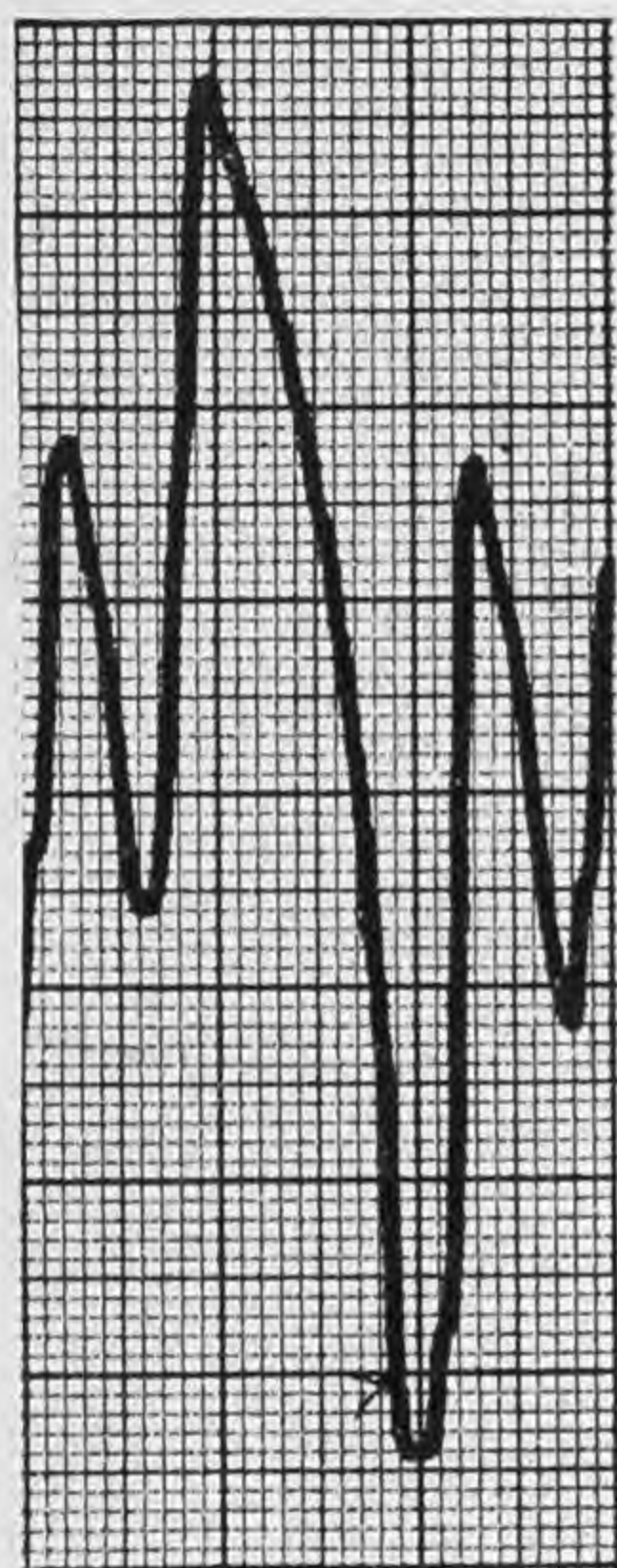



Fig. 6.

Aria resp.: 1146 cmc.
Aria compl.: 840 cmc.
Aria di riserva: 726 cmc.
Cap. vit.: 2712 cmc.
Tempo di resp.: 7 sec.

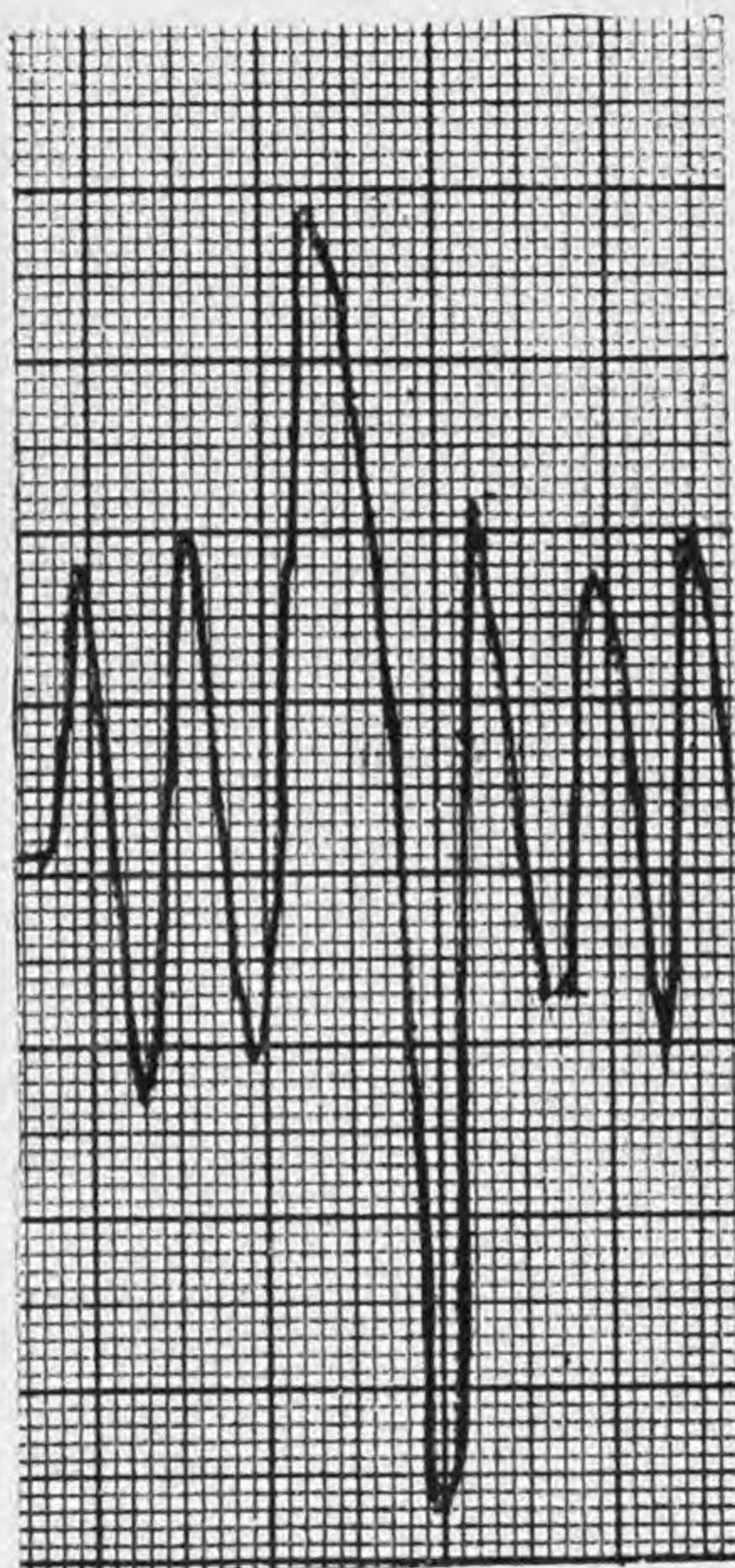



Fig. 7.

Aria resp.: 1108 cmc.
Aria compl.: 1146 cmc.
Aria di riserva: 649 cmc.
Cap. vit.: 2903 cmc.
Tempo di resp.: 5 ½ secondi.

Fig. 8.

Aria resp.: 879 cmc.
Aria compl.: 1299 cmc.
Aria di riserva: 1337 cmc.
Cap. vit.: 3515 cmc.
Tempo di resp.: 3 ½ secondi.

un enfisema funzionale. Dopo un solo giorno in ambiente privo di allergeni si notava già un miglioramento evidente (fig. 7, 29-VII) consistente in un aumento della capacità vitale ed in una diminuzione del tempo di respirazione. Il 3-VIII, cioè 6 giorni dopo, la curva respiratoria era del tutto normale, come lo dimostra la figura 8. Le condizioni della malata erano eccellenti, essa poteva sotto ogni rapporto comportarsi come una persona normale, mentre prima di entrare in Clinica soffriva molto di disturbi asmatici.

Nella figura 9 è registrata la curva respiratoria di un uomo di 48 anni nel giorno del suo ricovero in Clinica. In questo malato i disturbi asmatici

datano da lungo tempo, per cui non è improbabile che, come raramente succede, possa essersi sviluppato un certo grado di enfisema vero. Però ciò è di nessuna importanza sulla sua capacità di lavoro (insegnante di scuole medie); tanto che egli è in condizioni, nei periodi in cui non soffre di asma, di espletare completamente il suo ufficio. La curva della figura 9 fu presa l'8-VIII-1930. Già alcuni giorni dopo la permanenza in ambiente

Fig. 9.

Aria resp.: 879 cmc.
Aria compl.: 688 cmc.
Aria di riserva: 955 cmc.
Cap. vit.: 2522 cmc.
Tempo di resp.: 9 ½ secondi.

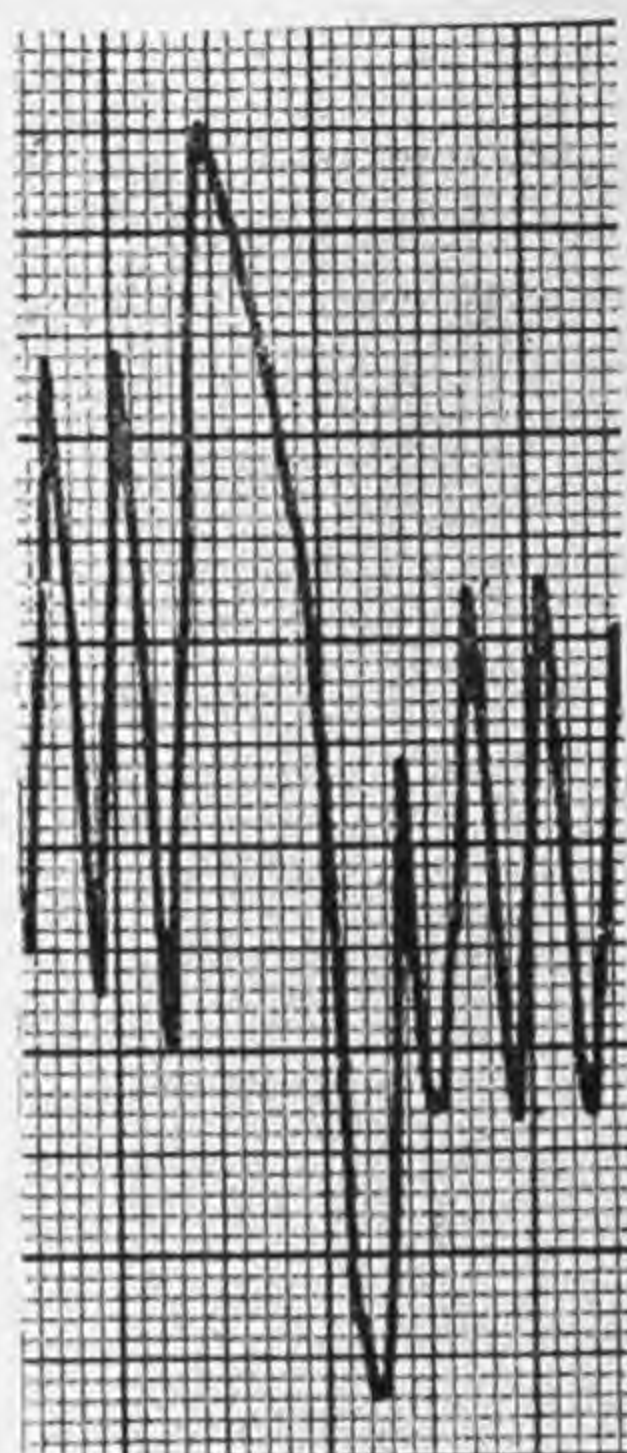



Fig. 10.

Aria resp.: 993 cmc.
Aria compl.: 535 cmc.
Aria di riserva: 840 cmc.
Cap. vit.: 2368 cmc.
Tempo di resp.: 5 ½ secondi.

privo di allergeni, le condizioni del malato erano molto migliorate; l'11-VIII è stata presa la curva della figura 10. Il miglioramento in questo caso consiste specialmente nella diminuzione del tempo di respirazione (da 9,5 a 5,5 sec.). La capacità vitale un po' più ridotta non ha alcun significato, poichè la piccola differenza è nei limiti degli errori della ricerca. Questa piccola capacità vitale in un uomo di 40 anni, alto m. 1,72, che si sentiva subbiettivamente bene può stare ad indicare l'esistenza di un piccolo grado di enfisema vero accanto all'enfisema funzionale.

Finalmente ricordo ancora di questa serie un caso, riguardante un uomo di 30 anni, la cui curva respiratoria è rappresentata dalla figura 11. Quattro giorni dopo essere stato nella camera priva di allergeni, si potè notare un miglioramento considerevole (fig. 12), consistente in questo caso in un aumento della capacità vitale, con un piccolo allungamento del tempo di respirazione.

b) Il gruppo della sensibilizzazione batterica.

Al gruppo della sensibilizzazione batterica appartengono i malati, nei

quali dopo un'infezione batterica (per lo più bronchite) si è manifestata una sensibilizzazione verso i prodotti dei batteri, che provocarono l'infezione. In questi casi i prodotti batterici agiscono quindi, non come tossine

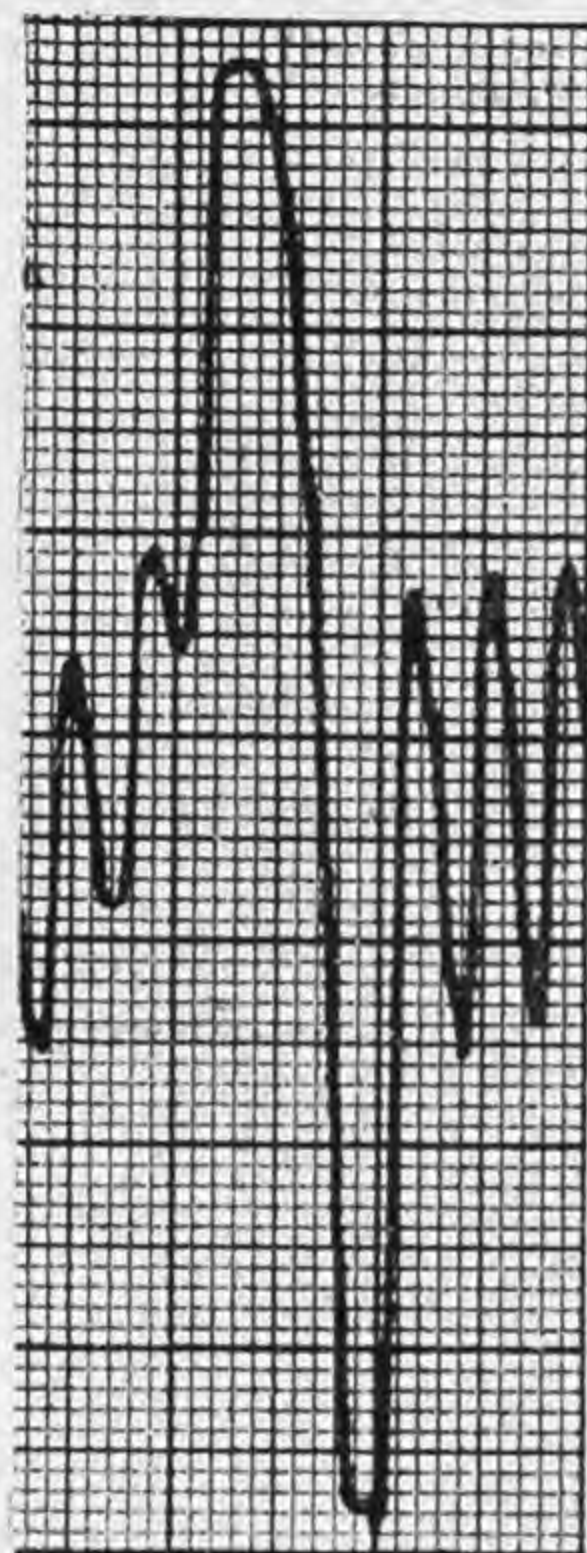



Fig. 11.

Aria resp.: 879 cmc.
Aria compl.: 879 cmc.
Aria di riserva: 993 cmc.
Cap. vit.: 2751 cmc.
Tempo di resp.: 5 ½ secondi.

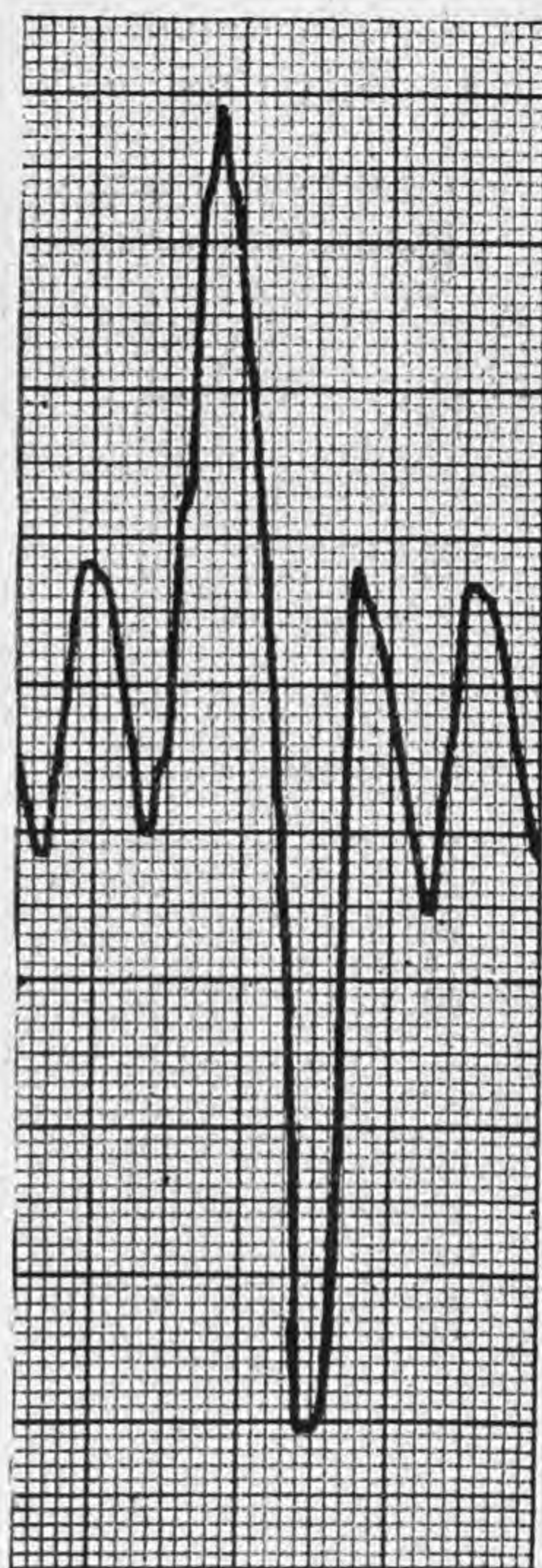



Fig. 12.

Aria resp.: 917 cmc.
Aria compl.: 1337 cmc.
Aria di riserva: 1184 cmc.
Cap. vit.: 3438 cmc.
Tempo di resp.: 6 secondi.

ma come allergeni. Circa il 15-20 % dei malati attualmente ricoverati nella Clinica appartiene a questo gruppo.

Io ho potuto studiarne 7 casi.

La camera priva di allergeni, come è facile intendere, può solo migliorare di poco questi malati. Il miglioramento si riesce ad ottenere o con la desensibilizzazione specifica con vaccini batterici, o con medicamenti (caffeina, derivati della serie salicilica) o con la desensibilizzazione non specifica. Nella Clinica di Leiden la desensibilizzazione non specifica viene fatta quasi esclusivamente con le iniezioni di solfo, introdotte nella terapia da Storm van Leeuwen. Si utilizza a tale scopo una sospensione molto fine di solfo in olio di olivo al 2,5 ‰ o al 0,5 %.

Nella figura 13 è registrata la curva respiratoria di un giovane di 18 anni, alto m. 1,61, il quale soffre da alcuni anni di asma. Gli accessi non sono gravi, ma si ascoltano permanentemente sul torace sibili e gemiti, che

disturbano molto il paziente. La curva della figura 13 fu presa il giorno dell'ingresso in Clinica (11-VII-1930): il tempo di respirazione era normale, la capacità vitale un po' piccola. Nè con la permanenza nella camera, nè con la regolazione della dieta, nè con iniezioni ripetute di solfo si è potuto ottenere un miglioramento. La curva del 10-VIII (fig. 14) è invariata. Fu-

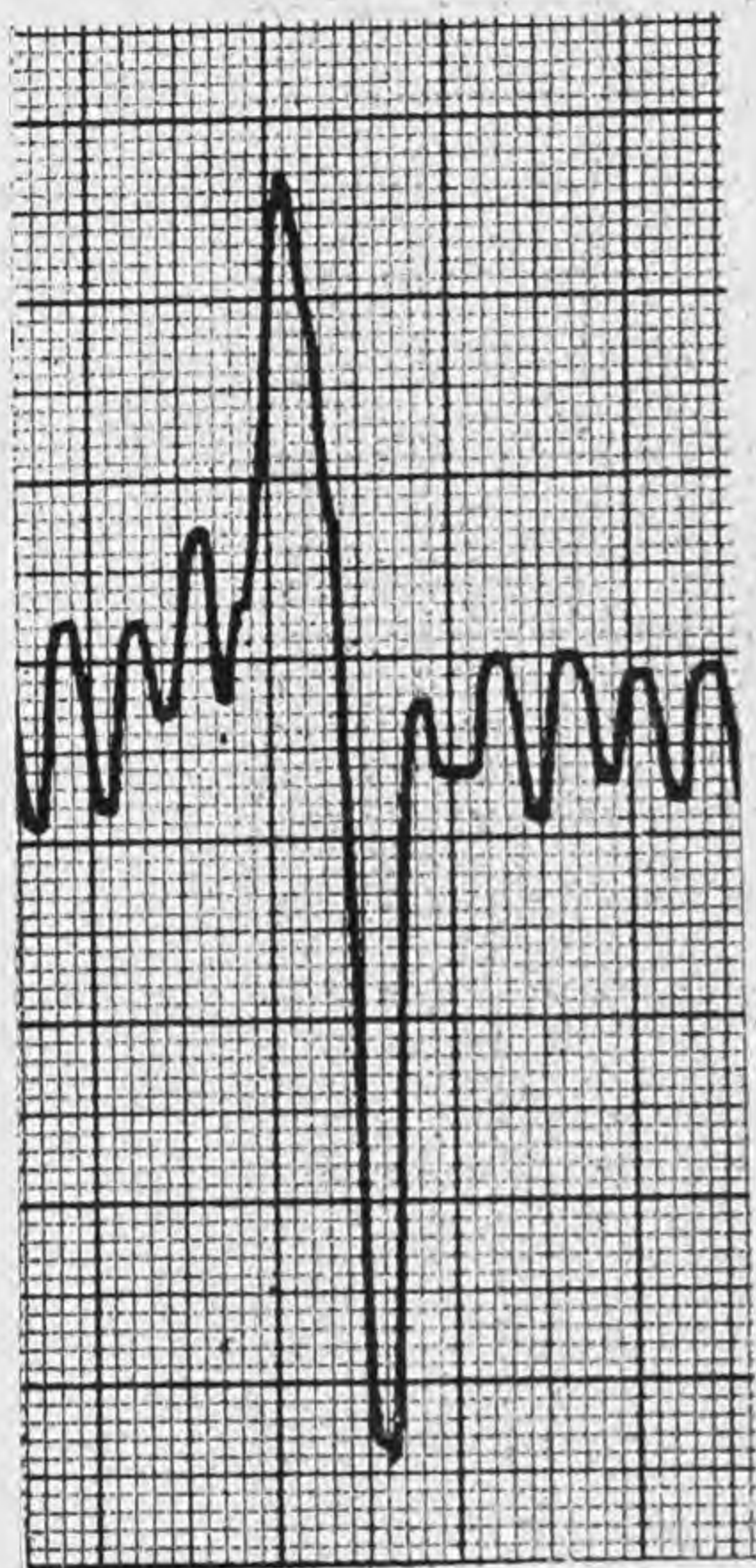



Fig. 13.

Aria resp.: 344 cmc.
Aria compl.: 1337 cmc.
Aria di riserva: 1031 cmc.
Cap. vit.: 2712 cmc.
Tempo di resp.: 5 ½ sec.

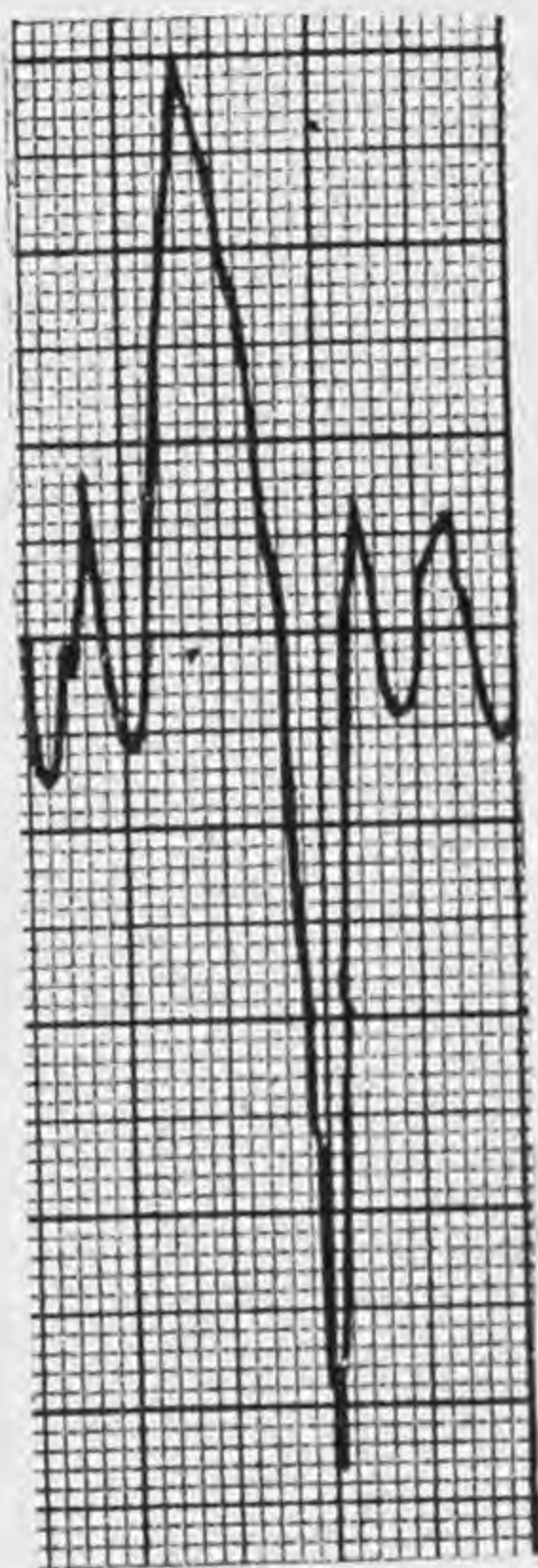



Fig. 14.

Aria resp.: 458 cmc.
Aria compl.: 1452 cmc.
Aria di riserva: 879 cmc.
Cap. vit.: 2789 cmc.
Tempo di resp.: 5 secondi.

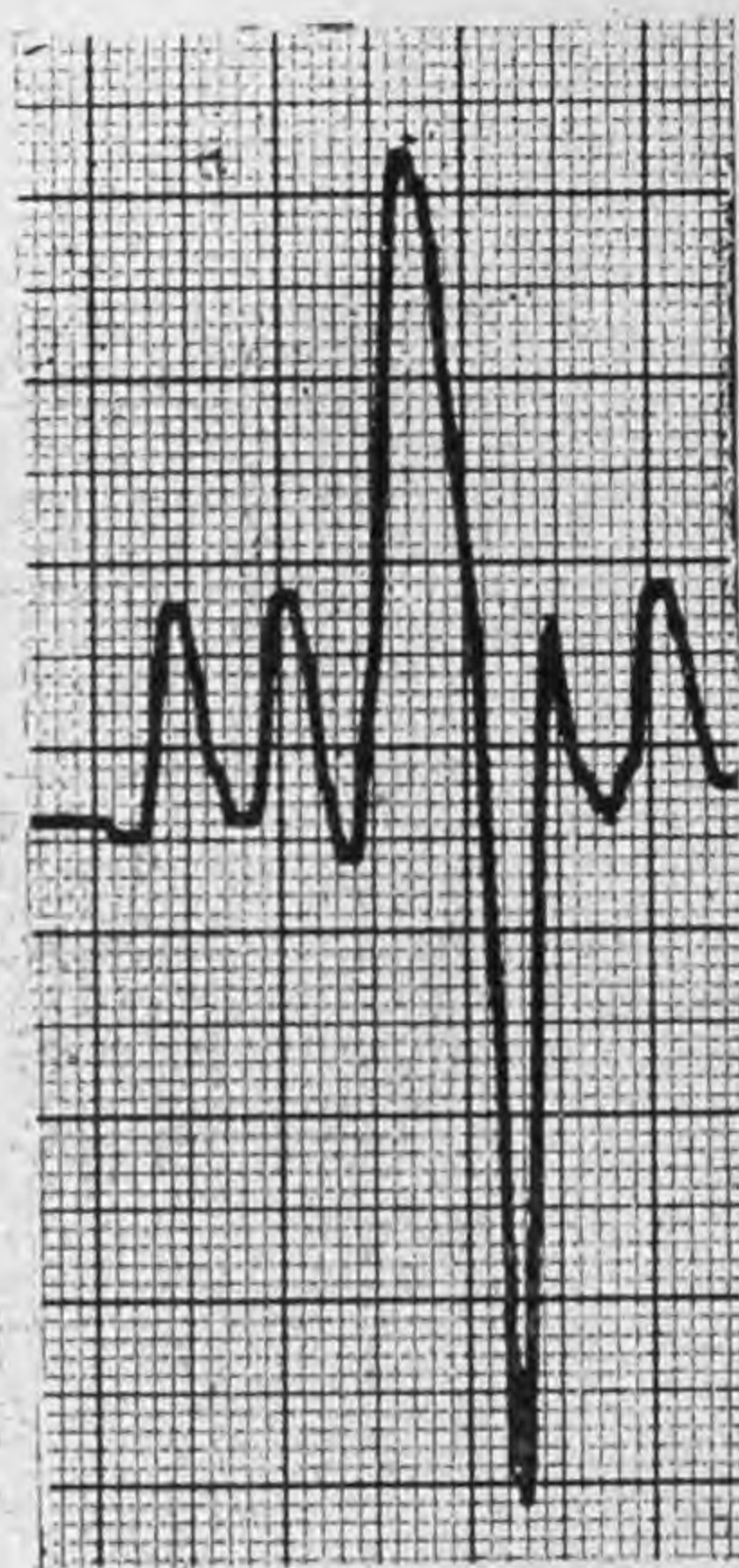



Fig. 15.

Aria resp.: 420 cmc.
Aria compl.: 1413 cmc.
Aria di riserva: 993 cmc.
Cap. vit.: 2826 cmc.
Tempo di resp.: 4 ½ sec.

rono allora date al malato giornalmente delle polveri di aspirina e caffeina. Vi fu un miglioramento subbiettivo ed anche all'ascoltazione si potè notare una diminuzione dei sibili e gemiti. La curva del respiro dimostra un piccolo miglioramento (fig. 15).

La figura 16 dà la curva di un uomo di 31 anni, alto m. 1,70, il quale soffre da molti anni di asma ed eczema. La curva della figura 16 fu presa il giorno dell'ingresso in Clinica. Con una terapia aspecifica si ottenne un grandissimo miglioramento dell'eczema e contemporaneamente anche l'asma migliorò (fig. 17: 1-VIII-1930).

Molto evidente è stato invece, il miglioramento in una giovane donna di 19 anni. Nella fig. 18 è riportata la curva respiratoria presa il giorno dell'ingresso in Clinica (17-VII), nella figura 19 (31-VII) la curva dopo il trattamento (desensibilizzazione specifica).

Un caso ancora di questa serie a cui si riferiscono le figure 20 e 21 è specialmente istruttivo. Si tratta di un uomo di 50 anni, che da circa 30

anni soffre di asma, in parte del tipo bronchitico, in parte del tipo allergico da clima. Il giorno dell'ingresso in Clinica fu presa la curva respiratoria (fig. 20: 31-VII): il paziente stava male tanto che era necessario iniettare adrenalina sino a 5 volte al giorno. Nella camera priva di allergeni

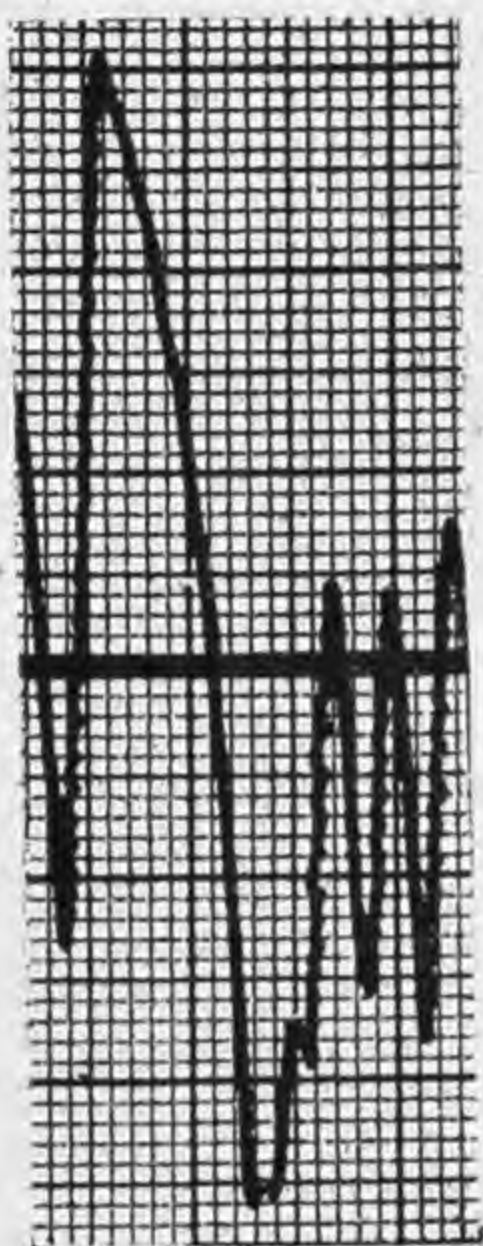



Fig. 16.

Aria resp.: 726 cmc.
Aria compl.: 420 cmc.
Aria di riserva: 1031 cmc.
Cap. vit.: 2177 cmc.
Tempo di resp.: 6 secondi.

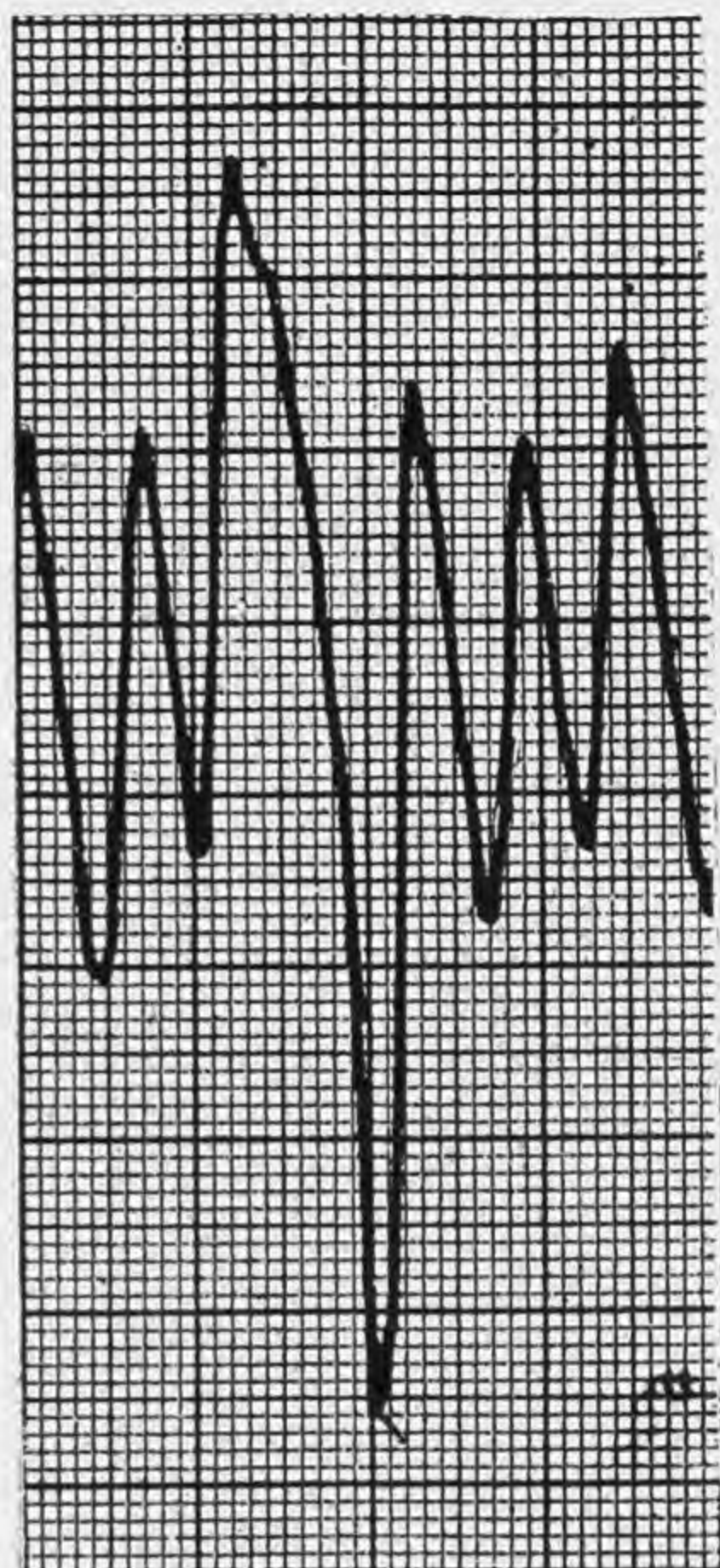



Fig. 17.

Aria resp.: 917 cmc.
Aria compl.: 1261 cmc.
Aria di riserva: 611 cmc.
Cap. vit.: 2789 cmc.
Tempo di resp.: 5 ½ secondi.

si ebbe un miglioramento notevole, che fu ancora più evidente dopo iniezione di solfo. Il malato era molto contento del suo stato, poteva uscire e passeggiare e si riteneva capace di lavorare. Ma all'ascoltazione del torace si udivano ancora numerosi sibili e gemiti; inoltre la curva della figura 21 presa in questo giorno (10-VIII) dimostra ancora l'esistenza di un enfisema funzionale: non si può quindi parlare di guarigione, ma vi è l'indicazione per un ulteriore trattamento energico.

Infine ricordo ancora un caso del gruppo dell'aspirina.

Fin dal 1921 Storm van Leeuwen ha notato che alcuni asmatici non sopportano l'aspirina e medicamenti simili. In una pubblicazione, apparsa nel 1928, questo argomento è trattato esaurientemente (*Münch. Med. Woch.*, 1928, n. 37, S. 1588).

Secondo l'esperienza di Storm van Leeuwen circa il 10 % degli asmatici è ipersensibile all'aspirina e simili medicamenti. In taluni casi questa ipersensibilità è nota ai malati stessi, poichè essi hanno potuto osservare

dopo aver preso solo 1/2 grammo di aspirina, la comparsa di violentissimi accessi di asma, che possono ripetersi con frequenza e determinare talvolta uno stato asmatico permanente, che può durare anche per anni. Ma alle

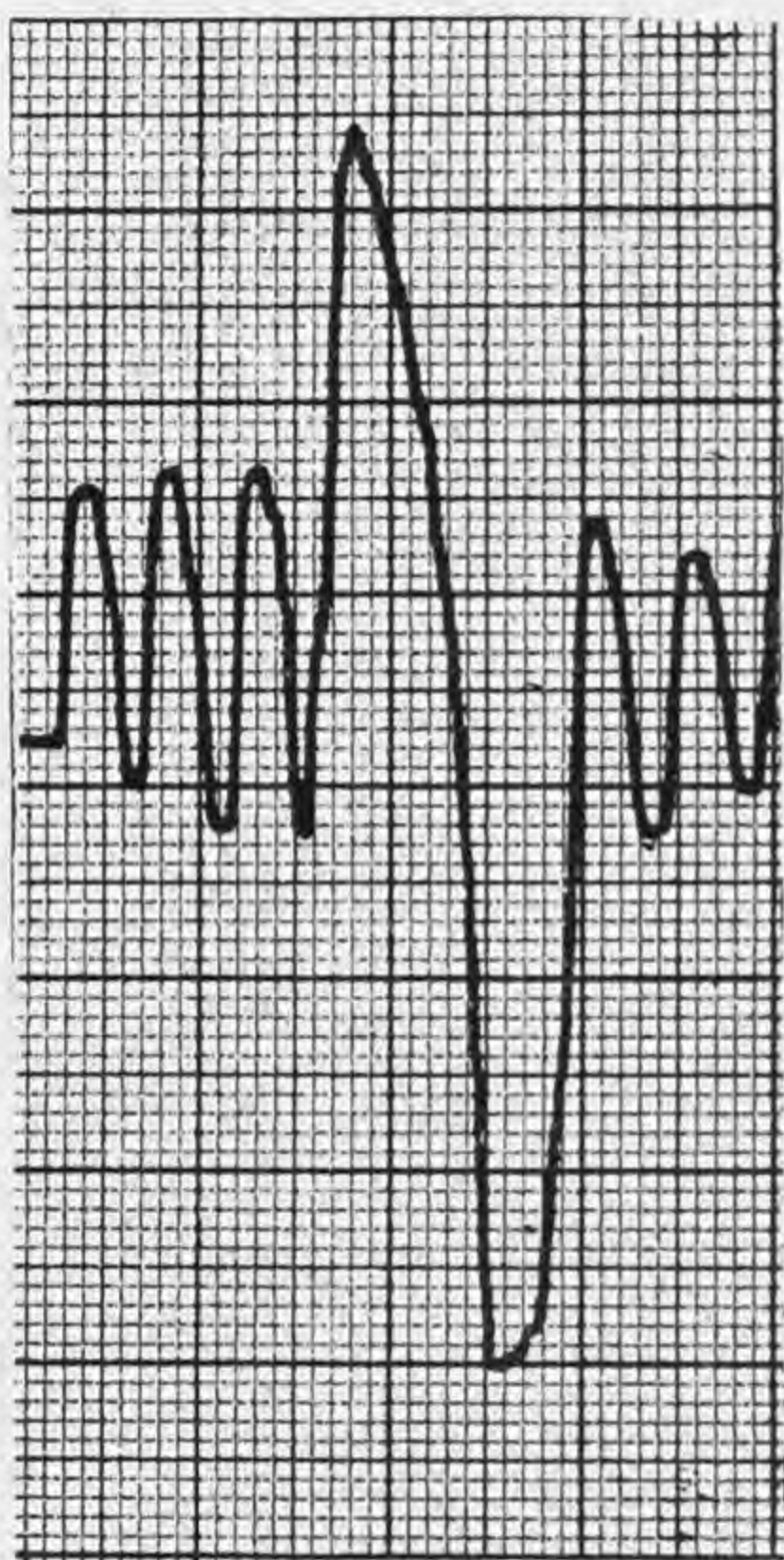



Fig. 18.

Aria resp : 649 cmc.
Aria compl.: 1031 cmc.
Aria di riserva: 802 cmc.
Cap. vit.: 2482 cmc.
Tempo di resp.: 7 secondi.

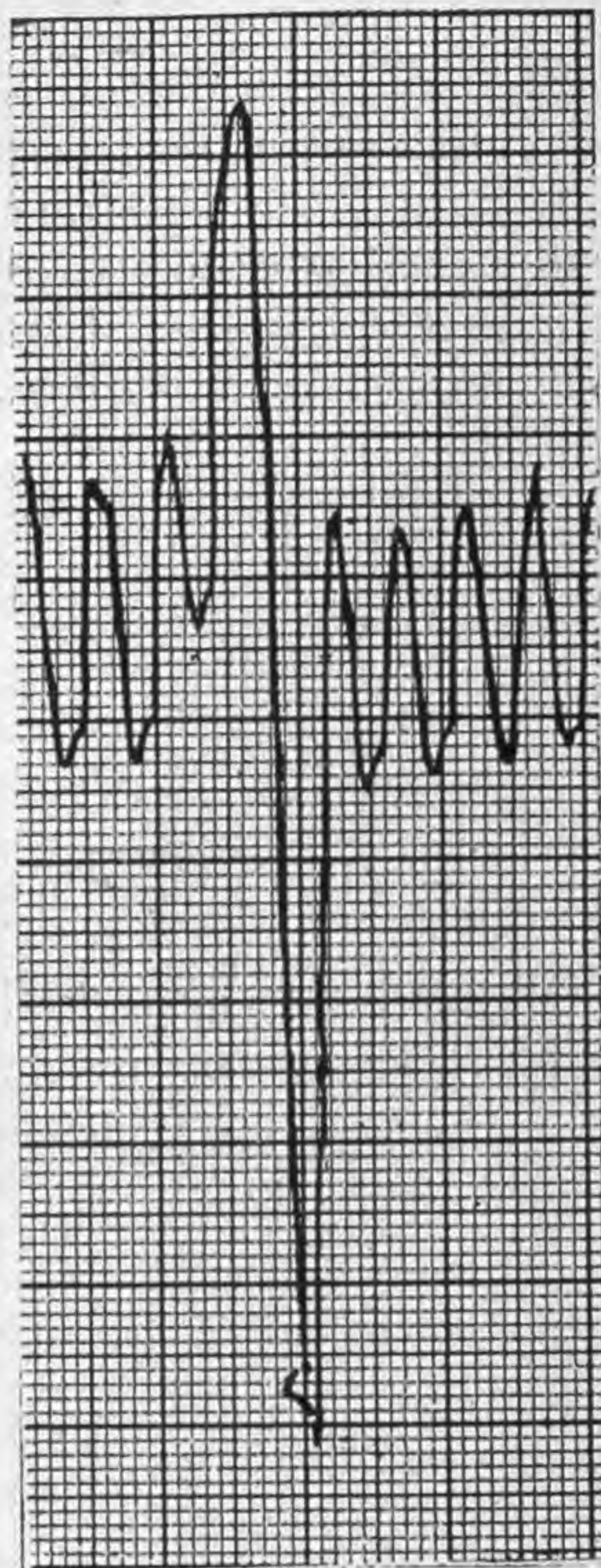



Fig. 19.

Aria resp.: 726 cmc.
Aria compl.: 1757 cmc.
Aria di riserva: 1108 cmc.
Cap. vit.: 3591 cmc.
Tempo di resp.: 5 secondi.

volte i malati nulla sanno di questa ipersensibilità. Nella Clinica di Leiden viene provata sistematicamente in ogni malato la sua sensibilità all'aspirina, adoperando a tale scopo piccolissime quantità di aspirina, progressivamente crescenti ed osservandone l'effetto sul paziente.

Il conoscere se un malato sia o no ipersensibile all'aspirina è importante, perchè si debbono mettere in guardia i pazienti ipersensibili dall'uso del rimedio, ed è anche necessario poichè, come è noto, sono moltissimi gli asmatici che reagiscono molto favorevolmente all'uso dell'aspirina e simili medicamenti. Inoltre ancora lo stabilire se un malato appartenga al gruppo dell'aspirina, ha una grande importanza dal punto di vista prognostico e terapeutico. I casi di aspirina infatti, non sono quasi mai casi puri da clima o da sostanze nutritive, ma appartengono per lo più al gruppo della sensibilizzazione batterica ed hanno una prognosi sfavorevole.

Tali malati sono per lo più psichicamente labili, tendono facilmente ad un grave stato asmatico, che talvolta è seguito dalla morte. Le iniezioni di vaccini e di altri allergeni spesso non fanno che peggiorare lo stato del malato.

Storm van Leeuwen in questi casi adopera a preferenza lo zolfo ed inoltre, come medicamenti, solo caffeina, teobromina e teocina.

Nella figura 22 è registrata la curva respiratoria di un malato di 53 anni del gruppo dell'aspirina, il quale da molti anni soffre di asma grave. La curva fu presa il giorno dell'ingresso in Clinica (4-VIII-1930). La capacità vitale in questo uomo, lungo m. 1,70, è troppo piccola, il tempo di respi-

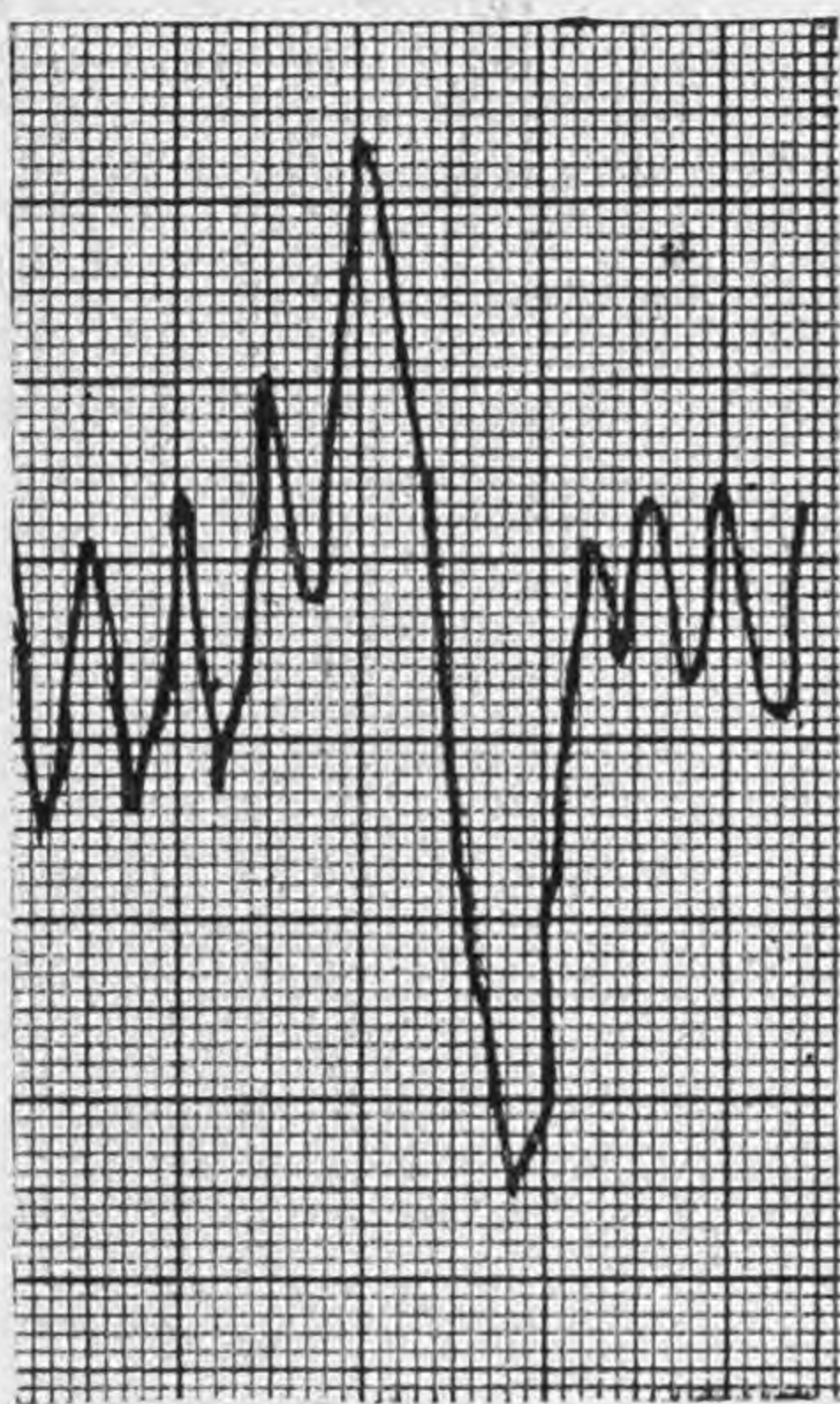



Fig. 20.

Aria resp.: 497 cmc.
Aria compl.: 993 cmc.
Aria di riserva.: 726 cmc.
Cap. vit.: 2216 cmc.
Tempo di resp.: 7 secondi.

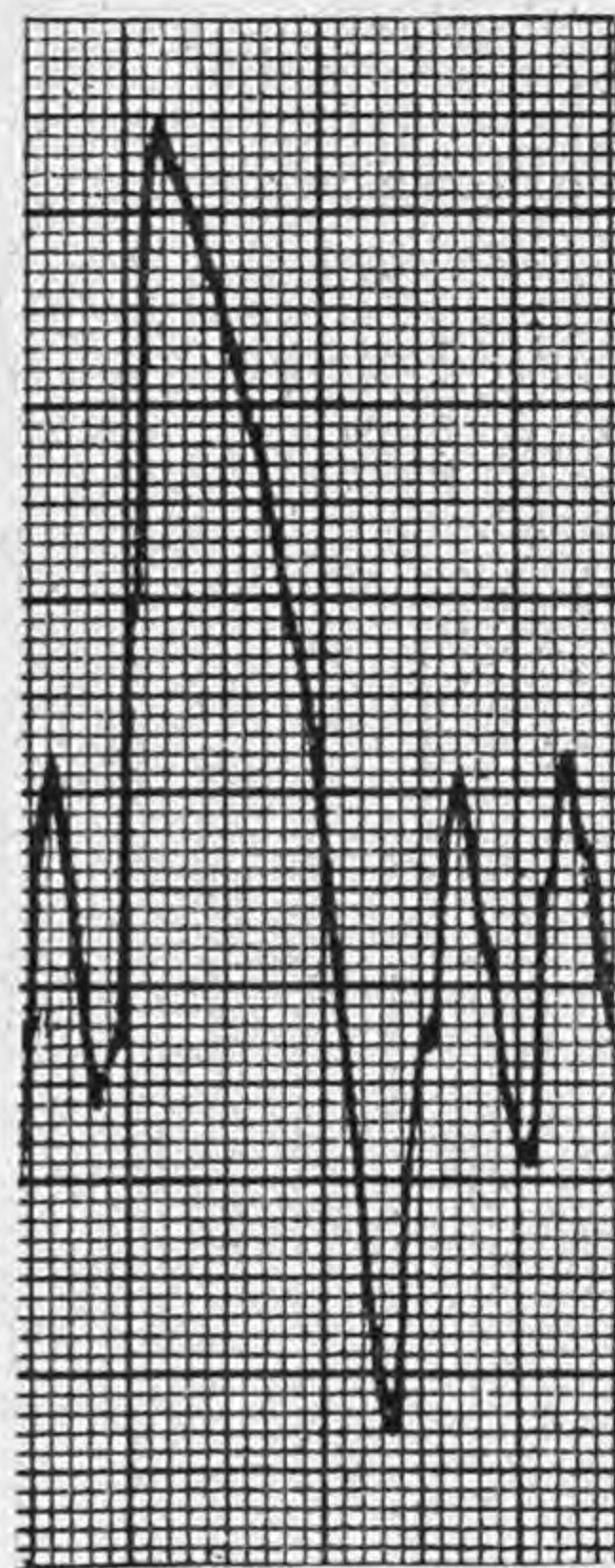



Fig. 21.

Aria resp.: 764 cmc.
Aria compl.: 535 cmc.
Aria di riserva: 1299 cmc.
Cap. vit.: 2598 cmc.
Tempo di resp.: 7 secondi.

razione relativamente troppo lungo. La camera priva di allergeni migliorò molto poco le condizioni del malato. L'11-VIII, quindi una settimana dopo, fu presa la curva della figura 23, si potè notare un piccolo miglioramento risentito anche subbiettivamente dal malato. Fu adottata allora una terapia febbrile energica non specifica. La curva della figura 24 fu presa il giorno 20-VIII; in essa è evidente un miglioramento, che consiste anche in questo caso in un aumento della capacità vitale ed in una diminuzione del tempo di respirazione.

In quasi tutti i malati da me seguiti, le curve respiratorie dimostravano all'inizio, in grado più o meno spiccato, l'esistenza di un enfisema funzionale. È stato sempre evidente in questi casi un rapporto tra il grado di questo enfisema ed il benessere e la capacità di lavoro del malato.

Studiando le curve respiratorie durante un trattamento desensibiliz-

zante, si può sempre osservare che ogni qual volta le condizioni del malato migliorano, anche le curve si modificano, avvicinandosi al tipo normale (diminuzione del tempo di respirazione, aumento della capacità vitale). Ciò è dimostrato sia dai 6 casi sopra riportati appartenenti al gruppo dell'asma da clima per l'azione della camera priva di allergeni, sia anche

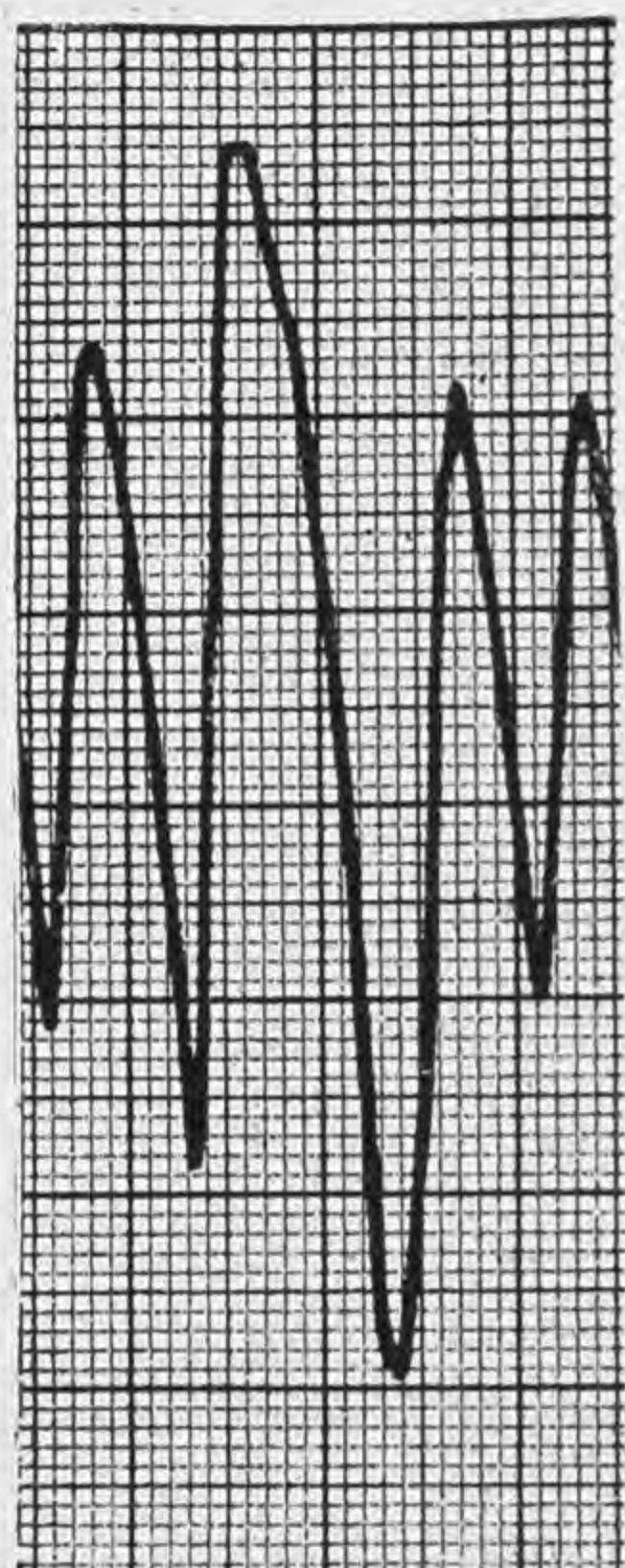



FIG. 22.

Aria resp.: 1222 cmc.
Aria compl.: 764 cmc.
Aria di riserva: 458 cmc.
Cap. vit.: 2444 cmc.
Tempo di resp.: 6 secondi.

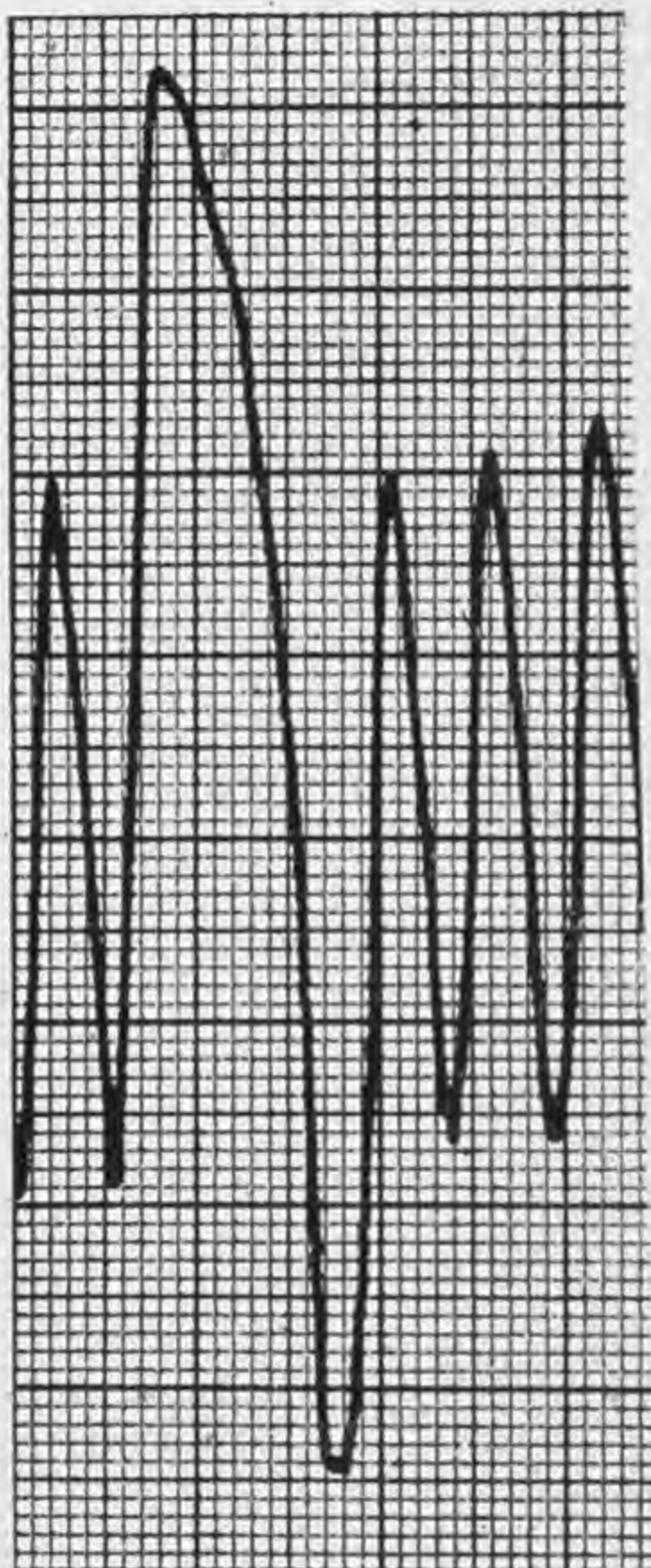



FIG. 23.

Aria resp.: 1413 cmc.
Aria compl.: 688 cmc.
Aria di riserva: 840 cmc.
Cap. vit.: 2941 cmc.
Tempo di resp.: 6 ½ sec.

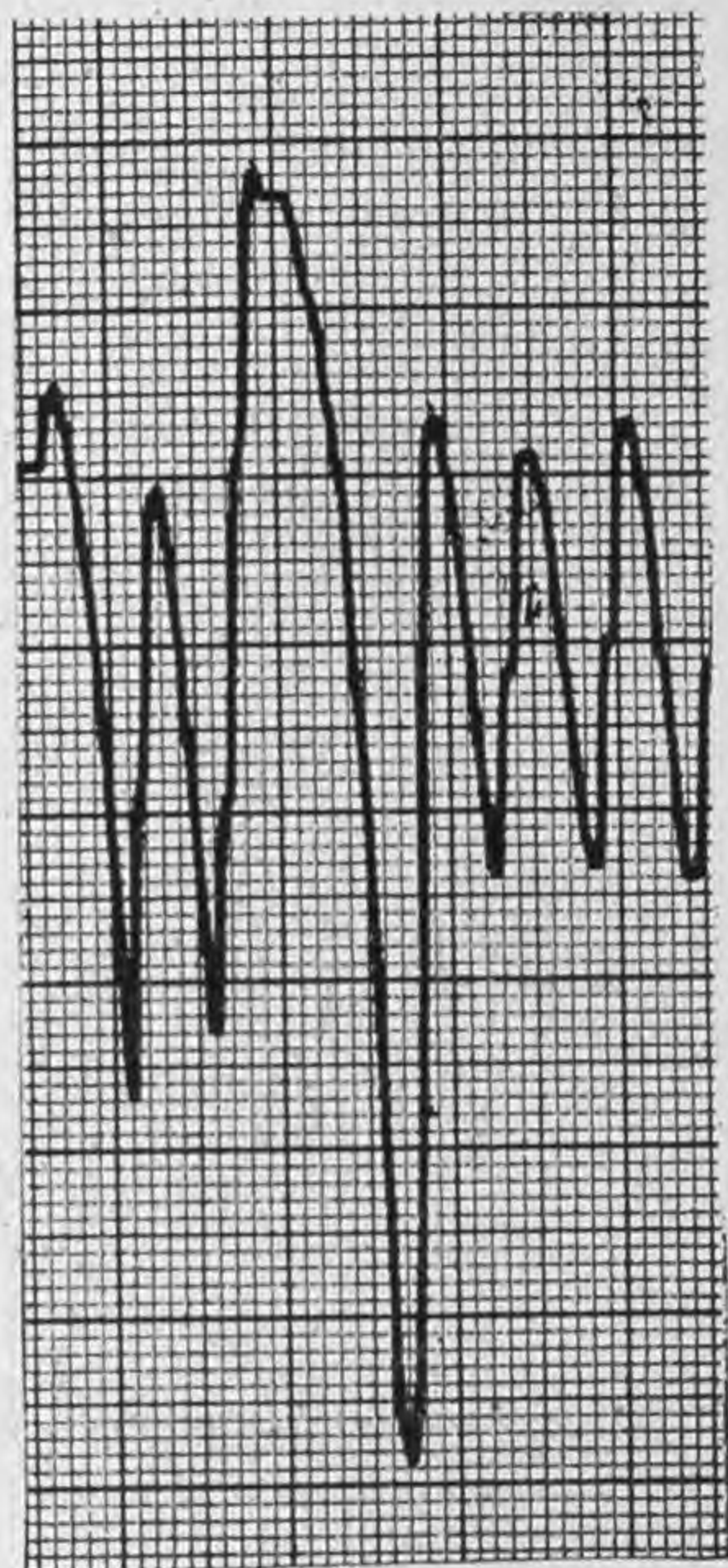



FIG. 24.

Aria resp.: 1070 cmc.
Aria compl.: 1337 cmc.
Aria di riserva 573 cmc.
Cap. vit.: 2980 cmc.
Tempo di resp.: 5 ½ sec.

dai casi appartenenti al gruppo della sensibilizzazione batterica, per azione delle terapie desensibilizzanti specifiche, aspecifiche e medicamentose.

Le curve respiratorie danno, quindi, costantemente una documentazione obbiettiva precisa delle condizioni del malato. Esse rendono possibile un giudizio esatto sull'entità dell'enfisema funzionale e nello stesso tempo permettono di giudicare le variazioni di questo enfisema per l'azione dei diversi metodi di cura.

RIASSUNTO.

L'A. si è occupato delle curve respiratorie nelle diverse forme di asma e ne ha seguito in diversi malati le modificazioni, che si possono osservare, sia per l'azione delle camere prive di allergeni, sia durante un trattamento con le terapie desensibilizzanti specifiche, aspecifiche e medicamentose. Nei casi riportati sono descritte le caratteristiche di queste curve e ne è messa in rilievo l'importanza.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

L'esame funzionale respiratorio nella valutazione dei rischi dell'operando

per il dott. ARNALDO POZZI, assistente.

L'argomento delle complicazioni polmonari post-operatorie ha in questi ultimi tempi appassionato medici e chirurgi alla ricerca di quanto possa sempre più allontanare uno dei maggiori pericoli dell'operazione.

La bronchite, la bronco-polmonite, la polmonite sono infatti gli incidenti post-operatori più facili ad osservarsi, se non vogliamo tener conto di altri fatti morbosi quali l'ascesso, la gangrena, l'embolia polmonare, infine il collasso massivo del polmone, complicazioni più rare ma sempre da tenere presenti.

Giustamente perciò, specie in questi ultimi tempi, l'attenzione degli studiosi si è rivolta al particolare studio dell'apparato respiratorio dell'operando, per cercare di individuare eventuali cause predisponenti e determinanti.

Anzitutto occorre stabilire, riguardo al momento in cui la complicazione polmonare insorge, il termine al di là del quale la forma polmonare non deve più considerarsi complicazione post-operatoria.

Seguendo Bufalini si ha che non si può stabilire un limite netto a meno che questo non sia eccessivamente ampio, tenuto conto particolarmente dell'importanza sempre maggiore che si è venuto riconoscendo alle forme emboliche, le quali possono essere anche molto tardive, e di cui nessuno può mettere in dubbio il rapporto con l'operazione.

Ma più che di intervallo di tempo dall'intervento, sono invece i peculiari caratteri dell'alterazione dell'apparato respiratorio, quelli che debbono far ammettere od escludere nell'uno o nell'altro caso, il diretto rapporto della sopravvenuta complicazione con l'atto chirurgico.

Se analizziamo la frequenza con cui si osservano le complicazioni polmonari post-operatorie, la recente statistica di Cuttler, riportata da Bufalini, dimostra che su 1604 operati si ebbero 63 complicanze così ripartite: bronchite 16; bronco-polmonite 7; polmonite lobare 1; esacerbazione tubercolare 1; pleuriti 2; empiema 1; embolie 1.

Rimangono 32 casi che l'A. non sa bene classificare e preferisce riunire in un gruppo a parte, nel quale le forme sul tipo dell'infarto polmonare e del collasso occupano un posto preponderante.

Una statistica pure recente, eseguita da Bufalini nell'Ist. Anat. Pat. di Pisa dei reperti di autopsia dell'ultimo decennio, indica come causa di morte 22 volte la bronco-polmonite, una volta la polmonite, 9 volte l'em-

bolia polmonare, 2 il collasso, una la tubercolosi miliare, interessante ambedue i polmoni.

Senza perderci quindi in ulteriori trascrizioni di statistiche, bastano le cifre dianzi riportate da osservazioni in regioni ben lontane tra di loro, per dimostrare l'unanimità della constatazione sulla frequenza delle complicazioni polmonari.

Le discrepanze tra i vari osservatori cominciano allorchè ci addentriamo nella patogenesi. Per essa molte sono le cause addotte: noi ne passeremo in rassegna le principali.

Una delle prime cause invocate è stato il raffreddamento. Ad essa però fu subito obiettato che tali complicanze insorgono anche nella stagione calda e d'altra parte esistono le dimostrazioni date da molti chirurgi russi (Bereskin, Lehaak) affermanti che nel periodo più critico della rivoluzione, durante il quale gli ospedali d'inverno non potevano essere riscaldati, la frequenza delle polmoniti non subì alcun aumento.

In realtà, leggendo statistiche e studi, dobbiamo convenire che il raffreddamento può forse influire sul decorso post-operatorio, ma tutt'al più può essere considerato come una causa coadiuvante.

Alcuni ricercatori hanno voluto trovare la causa prima in uno spasmo bronchiale riflesso, altri in una particolare labilità dei vaso-motori polmonari (Eden, Van den Velden, Schneider).

Se queste ipotesi venissero confermate, una anormale eccitabilità del sistema nervoso autonomo potrebbe essere una delle cause delle polmoniti post-operatorie.

Però, secondo noi, un tal meccanismo giustificherebbe solo una minima parte delle complicazioni.

Anche l'aspirazione del materiale di secrezione e di rigurgito è stata presa in considerazione, e, per molto tempo, alcuni chirurgi consigliarono di praticare iniezioni preventive di atropina.

I chirurgi moderni per lo più si sono orientati sul fattore infettivo, microbico, e noi non stiamo qui a riportare le ricerche culturali numerose, i diversi germi isolati, abituali o no del nostro organismo, esaltati o meno dall'atto operativo.

È questa la ipotesi più suggestiva dettata dall'èra batteriologica, ma su di essa l'ultima parola non è stata ancora detta.

Sta di fatto che molto è da sperare da una vaccinazione preventiva specifica o aspecifica; e Alessandri col vaccino bronco-polmonare I. S. M. ha potuto osservare che se essa impedisce il presentarsi di complicazioni polmonari post-operatorie, certamente la gravità delle lesioni, in parecchi casi è attenuata, per cui si ha una diminuzione della cifra di mortalità.

Altro fattore importantissimo preso in considerazione nella patogenesi delle complicazioni broncopolmonari è stato quello dell'anestesia.

Ancora lungi dall'essere risolto in modo definitivo, è oggetto tutt'ora di divergenze tra chirurgi.

A prima vista è naturale ammettere una interdipendenza tra narcosi e complicazioni polmonari, ma con essa però non si riesce poi a spiegare la frequenza delle bronco-polmoniti in determinati periodi dell'anno piuttosto che in altri, e così pure la costanza della maggior frequenza in determinate operazioni ed in altre no.

Anche il tipo di anestesia non sembra che abbia importanza nella genesi delle complicazioni polmonari post-operatorie: Bufalini, nella sua disanima al recente Congresso di chirurgia (1929), ha convenuto che il tipo di anestesia, se pure è capace di esercitare una certa influenza, non può assurgere al valore di causa diretta e predominante.

Di fronte agli studi sull'anestesia, sui germi, ecc., noi non troviamo invece lavori che abbiano cercato il rapporto tra complicazioni polmonari post-operatorie e precedente stato funzionale respiratorio.

Per meglio dire noi vediamo ad opera di Peracchia, Bufalini, Ascoli M., Borra, ecc., assurgere a sintomi di operabilità o non operabilità il dato della capacità vitale, del metabolismo basale, ecc., ma nessuno ha cercato, obiettivando lo stato funzionale respiratorio di fronte all'operazione, trarne non uno ma un complesso di dati da servire nel giudizio prognostico polmonare post-operatorio dell'operando.

Per meglio intenderci noi dobbiamo riferirci a quanto hanno portato a tal proposito gli studi di Sergent, Binet, ecc. e ricordare alcuni fatti sviscerati in quest'ultimo decennio. Seguendo questi autori, nella patologia respiratoria, all'infuori delle grossolane lesioni e relativi postumi ben cogniti dal Laënnec in poi, occorre oggidì far luogo a particolari sindromi, espressione di particolare minorata funzione respiratoria, che il Sergent chiama *sindrome di insufficienza respiratoria*, intendendo per i. r. quegli stati di ipocapacità respiratoria non legati a lesioni grossolane del polmone o dell'apparato cardio-vascolare, rappresentanti l'espressione di una diminuzione abituale della funzione respiratoria, ritenendosi escluse anche le dispnee transitorie di qualunque origine e natura siano.

Questa è la insufficienza respiratoria, *malattia*, di fronte alla quale è stata isolata una seconda forma: la insufficienza respiratoria *sindrome*, che può ritenersi l'ipocapacità respiratoria in diretta dipendenza da lesioni di funzioni grossolane dell'apparato respiratorio stesso, ovvero di lesioni di altri apparati od organi in rapporto con l'apparato respiratorio.

Alla prima appartengono le:

1) I. R. da inerzia polmonare generalizzata:
  a) i. r. da difettoso respiro nasale;
  b) i. r. nervosa;
  c) i. r. nel cuore da crescenza.

2) I. R. da inerzia polmonare localizzata:
  a) i. r. apicale;
  b) i. r. ilare;
  c) i. r. basale.

Alla seconda appartengono le:

1) I. R. sintomatica di affezioni pleuro-polmonari (nella tubercolosi polmonare, nella polmonite, nella sclerosi polmonare, nelle enfisema, nell'asma bronchiale, nelle pleuriti, nel pneumo-idro-emotorace).

2) I. R. sintomatica di affezioni cardio-vascolari.

3) I. R. id. di affezioni di organi e sistemi extratoracici.

4) I. R. nella malaria acuta e cronica.

5) I. R. nelle stenosi laringo-tracheali.

Premesso ciò noi riteniamo che il problema delle complicazioni polmonari post-operatorie, oltrechè essere microbico, anestetico, deve essere anzitutto un problema di alterata funzionalità respiratoria, s'intende ponendo in discussione solo quei casi nei quali non un rantolo, non un sibilo, denotino la grossolana preesistente ipocapacità respiratoria.

Compito quindi degli studiosi deve essere di stabilire in antecedenza il quadro della sufficienza respiratoria dell'operando, quadro che, secondo noi, Fasiani e Torraca, nella loro magistrale relazione al 34° Congresso di chirurgia: « Sugli elementi per valutare la resistenza degli operandi e diminuire i rischi operatori » pongono invece in seconda linea.

Conviene per altro analizzare le ricerche del Moersch, di Churchill e Mc. Neil, dell'Ascoli, del Borra, del Peracchia.

Osservando i dati di Moersch si vede che la sufficienza polmonare è stata valutata, nei pazienti presi in esame, soltanto in base alla misurazione della capacità vitale, mentre, essendo la capacità vitale soggetta a troppe variazioni fisiologiche non può essere ammessa come sola espressione d'insufficienza respiratoria.

Dalle statistiche però di Moersch, riguardanti tutti operati per malattie non ledenti l'apparato respiratorio, si può vedere che, sulla capacità vitale, non hanno influenza alcuna le malattie non ledenti gli organi respiratori; anche considerato il fatto che non è tenuto conto degli esiti operatori nè delle modalità operative che nello stabilirsi delle complicazioni polmonari giocano la parte più importante.

Churchill e Mc. Neil hanno approfondito lo studio: anch'essi hanno ricorso alla sola misura della capacità vitale, ma classificando gli individui a seconda della sede della laparatomia (quadrante superiore D., quadrante inferiore D., regione inguinale, regioni extra-addominali ma senza interessamento dei muscoli respiratori), hanno visto che nel quarto gruppo non si ebbero, dopo l'operazione, variazioni della capacità vitale, mentre gli altri tre ne risentirono in misura variabile.

Per tali autori perciò sono i pazienti operati nel quadrante inferiore D. quelli che dopo l'operazione presentano una insufficienza respiratoria: a base di essa gli autori ammettono cooperare il dolore, con la limitazione che apporta all'atto respiratorio, per inibizione dei muscoli addominali, e la fasciatura protettiva costrittrice dei muscoli toracici respiratori.

Manfredo Ascoli riprendendo la questione sia in base ad esperienze che su statistiche di operati nella clinica chirurgica di Roma, e non valendosi di una sola prova, ma bensì calcolando oltre alla capacità vitale anche un indice respiratorio $\frac{E}{A\,M}$, conferma i dati di Moersch e di Lemon non attribuendo però al dolore e alla fasciatura la importanza causale sostenuta da Mc. Neil e Churchill.

È l'interessamento del diaframma il dato essenziale e sono precisamente gli atti operativi che si esplicano su visceri situati nel quadrante superiore sinistro dell'addome, nelle immediate vicinanze del diaframma, quelli che portano alle maggiori modificazioni nel respiro e alla diminuzione della capacità vitale.

Un tale fatto può mettere d'accordo le percentuali ottenute da due AA. americani (Cutler e Hunte) i quali trovarono che l'8 % delle complicazioni

polmonari interessano pazienti sottoposti ad interventi sulla regione epigastrica.

In sostanza dunque appare netto un rapporto diretto tra la natura dell'operazione e la diminuzione della capacità vitale, tra diminuzione della capacità vitale e frequenza del rischio operatorio per complicazioni polmonari.

Borra, stabilendo come capacità respiratoria media 2500 cmc. per la donna e 2800 cmc. per l'uomo, ha pure rimarcato questo rapporto tra gravità dell'insufficienza respiratoria pre-operativa e complicazioni post-operatorie, notandone, com'è intuitivo, una maggior frequenza nelle insufficienze respiratorie; in più Peracchia, aggiungendo allo studio della capacità vitale e dei tracciati del respiro degli operati, anche lo studio del metabolismo basale, afferma che una diminuzione di 30 nella cifra del M. b. debba ritenersi come limite di operabilità senza timore di rischio operatorio.

Dalla disamina di queste ricerche un fatto risulta chiaro ed è la diversità dei metodi di studio adoperati, di necessità portanti a diversità di risultati.

Uno studio dell'operando capace di giungere a conclusioni complete non ci può venire dalla misurazione dell'uno o dell'altro gas, dell'uno o dell'altro diametro, ma dall'associazione, in armonico sistema di ricerche, di più analisi.

È su questo che Sergent, Monteleone, ecc. insistono: nessuna misura di per sè è patognomonica di uno stato di sufficienza o di insufficienza respiratoria.

Certo è difficile, molte volte impossibile nella pratica, eseguire tutte le misurazioni indicateci dalla semeiologia funzionale respiratoria, ma uno schema anche ridotto, calcato su quello indicato da Monteleone, è senza dubbio di applicazione corrente.

Ad esso non ci siamo attenuti.

Tecnica delle ricerche.

Per lo studio della funzionalità respiratoria è sufficiente riferirsi ai seguenti elementi:

1) esame morfologico dell'apparato toraco-polmonare;
2) esame della capacità muscolare toracica;
3) esame della capacità polmonare;
4) esame della capacità reattiva dei centri nervosi respiratori;
5) esame del chimismo respiratorio.

Per quanto riguarda il primo punto, notato il peso e l'altezza del paziente è di necessità fissare il tipo morfologico cui riferire il torace del paziente, e coordinatamente il tipo del respiro, tenendo conto delle singole variazioni: servono opportunamente la perimetrometria, la cirtografia, la radioscopia.

Per l'esame della capacità respiratoria ossea muscolare indirizza benissimo la ricerca dell'indice di Hirtz e la misura dell'escursione diaframmatica.

L'indice di Hirtz si ottiene misurando con una fettuccia centimetrata sotto la mammella, la circonferenza del torace in massima inspirazione ed in massima espirazione, e facendo la differenza dei valori ottenuti.

Per l'esame dell'escursione diaframmatica si pone il paziente dinanzi all'apparecchio radioscopico, quindi si misura in cm. lo spostamento che subisce il diaframma tra la fase di massima inspirazione e quella di massima espirazione.

Per l'esame della capacità polmonare la determinazione si esegue con l'apparecchio Hutchinson.

Per l'esame della capacità reattiva dei centri nervosi, si fa la prova della apnea volontaria, ossia si fa eseguire al paziente una inspirazione profonda, quindi si fa trattenere l'aria nel polmone fino a che il soggetto in esame può resistere, notando il tempo esatto che intercorre tra l'inspirazione e l'espirazione.

Per l'esame del chimismo respiratorio serve la misura della pressione intralveolare del CO^2, l'analisi dei gas dell'aria inspirata, dei gas del sangue, ed all'uopo esiste l'apparecchio di Krogt, dell'Haldane, ecc.

Per questa prova, noi ci siamo serviti dell'apparecchio di Fridericia, modificato da Arnoldi. La tecnica è la seguente: il paziente è seduto ed in assoluto riposo. Si fanno compiere alcuni atti respiratori normali e, dopo un'espirazione si fa soffiare il paziente entro la branca graduata, perchè vi soffi tutta l'aria di riserva. Si chiude quindi la branca graduata dell'apparecchio mediante un rubinetto, in modo da togliere la comunicazione con l'aria atmosferica, indi si procede alla determinazione.

S'immerge, prima di tutto, l'apparecchio in una vasca d'acqua, e vi si lascia 5 minuti in modo che questo assuma la temperatura ambiente, dopodichè nella branca comunicante con l'aria atmosferica si mettono 5 o 6 cmc. di potassa, che con l'apertura del rubinetto di comunicazione, si fa passare nella branca chiusa graduata.

In questo primo tempo poca potassa passerà nella branca graduata per la forte tensione del gas esistente in essa; però, data la particolare facoltà della potassa di assorbire il CO^2 facendo lambire le pareti del tubo da questa, ben presto nell'interno dell'apparecchio si verrà a stabilire una depressione. Si rimettono quindi in comunicazione le due branche, e con il passaggio di altra potassa nella branca graduata si ristabilirà l'equilibrio.

Si lavano di nuovo le pareti fino a che tutto il CO^2 viene assorbito, poi si immerge di nuovo l'apparecchio nell'acqua mettendo però in comunicazione la branca graduata con l'acqua della vasca. L'acqua, penetrando nella branca salirà fino ad un certo limite, la lettura del quale sulla scala graduata darà il CO^2 assorbito dalla potassa, ossia il CO^2 alveolare.

Per la misura del CO^2 nel periodo della massima apnea, rimanendo identico il trattamento chimico, varia la tecnica del primo tempo.

Dopo aver fatto eseguire al paziente una inspirazione profonda, si fa trattenere l'aria nell'interno dei polmoni fino a che esso può resistere, poi si fa soffiare quest'aria (che rappresenta l'aria di ventilazione normale e l'aria di riserva) entro il tubo.

Si fa quindi la determinazione con lo stesso procedimento tenuto prima.

La tensione differenziale si determina moltiplicando i valori ottenuti con il respiro normale e con la massima apnea per il numero fisso 713,4 al fine di riportare i valori alla pressione atmosferica. Sottraendo dal dato ottenuto per la massima apnea quello ottenuto per il respiro normale, si ha la tensione differenziale.

Le esperienze furono condotte su pazienti degenti in Clinica medica e nei quali, dopo l'accertamento diagnostico, si rendeva necessario l'intervento operativo; su malati ricoverati di già in Clinica chirurgica o nei padiglioni chirurgici ospitalieri.

In tutti i malati l'esame clinico e radiologico doveva escludere qualsiasi tara polmonare. I malati venivano quotidianamente riesaminati dopo l'operazione, notandone in modo esatto l'andamento clinico.

In tutto noi abbiamo esaminato con tale sistema 50 malati, ma di questi possiamo riferire solo intorno a 20, essendo gli altri ancora in corso di studio.

Lungo sarebbe per ciascuno dei malati descrivere lo stato clinico, l'intervento operatorio, l'esito operatorio. Ci limiteremo perciò per ognuno a tracciare un breve schema, piuttosto minutamente riportando i dati fornitici dall'esame funzionale dell'apparato respiratorio.

CASISTICA.

Caso I. — Donna a. 65. Anamnesi famigliare e remota negativa. Da circa 20 giorni ha avvertito dolore a tipo nevralgico, che dal piede si irradia in alto lungo la faccia anteriore ed interna della gamba e della coscia fino alle radici dell'arto di destra. Dopo 3 o 4 giorni la paziente si è accorta di una tumefazione alla regione inguinale dello stesso lato. La tumefazione andò progressivamente crescendo ed ha raggiunto dimensioni abbastanza notevoli. Aumentando i dolori la paziente chiede ricovero in Clinica.

Diagnosi clinica: Sarcoma del triangolo di Scarpa

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: tipo paralitico.

2) Indice di Hirtz: cm. 3.
Escursione diaframmatica: S. cm. 3,5; D. cm. 3.

3) Spirometria: cc. 2600.

4) Misura dell'apnea volontaria: 22 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,9;
massima apnea: 5,8;
tensione differenziale alveol.: 6,42.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria buona.

Intervento operatorio: 6-IX-30. Rachianestesia.

Decorso ed esito post-operatorio ottimo, nessuna complicazione polmonare. Dimessa il 5-X-30.

Caso II. — Donna a. 60. Anamnesi famigliare negativa. Nulla sa dire della prima infanzia. Due anni or sono, in perfetto benessere, ha cominciato ad avvertire dolore in corrispondenza dell'epigastrio, specie dopo i pasti e conati di vomito. Da un anno i dolori si sono fatti più frequenti ed ogni ingestione di cibo è seguita da vomito. Il peso del corpo è diminuito notevolmente.

Diagnosi clinica: Epitelioma dello stomaco.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.

2) Indice di Hirtz: cm. 3.
Escursione diaframmatica: S. cm. 4,2; D. cm. 3.

3) Spirometria: cc. 2900.

4) Misura dell'apnea volontaria: 37 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 5,2;
massima apnea: 5,8;
tensione alveolare diff.: 4,27.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria ottima.
Intervento operatorio: 13-IX-30. Anestesia locale.
Decorso ed esito post-operatorio ottimo. Dimessa il 5-X-30.

Caso III. — Uomo a. 25. Padre morto a 57 anni per paralisi. Madre vivente e sana. Una sorella morta a 30 anni pare per tabe. Il paziente ha avuto infanzia normale. A 17 anni idroadenite ascellare. La malattia attuale data dal 1926, epoca in cui fu colto improvvisamente da dolori violenti al quadrante inferiore destro dell'addome, con febbre e vomito ripetuto. Dopo qualche mese altro attacco con gli stessi caratteri e temperatura elevata. Poi fino al 1929 ebbe alternative di dolori e benessere completo. In questi ultimi tempi i dolori si sono fatti più frequenti e sono in rapporto con i pasti. Ha inoltre eruttazioni acide e solo raramente vomito.

Diagnosi clinica: Appendicite.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.
2) Indice di Hirtz: cm. 8.
Escursione diaframmatica: S. cm. 1,2; D. cm. 1.
3) Spirometria: cc. 1900.
4) Misura della apnea volontaria: 70 m''.
5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 5;
massima apnea: 7,4;
tensione alveolare diff.: 16,82.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria ottima.
Intervento operatorio: 11-IX-30. Rachianestesia.
Decorso post-operatorio normale. Dimesso il 3-X-30.

Caso IV. — Donna a. 54. Padre deceduto per meningite; madre per infermità mentale. Mestruata a 14 anni. La paziente è stata sempre bene fino ad un anno fa, epoca in cui accusò dolori addominali, specie dopo i pasti, che durarono per 2-3 mesi poi scomparvero. Da 20 giorni ha avvertito senso doloroso di peso all'epigastrio. Non vomito, anoressia, scadimento delle forze. In questi ultimi tempi il senso di peso è aumentato e sono comparsi conati di vomito.

Diagnosi clinica: Epitelioma gastrico.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: tipo paralitico.
2) Indice di Hirtz: cm. 2.
Escursione diaframmatica: D. cm. 2,5; S. cm. 3.
3) Spirometria: cc. 1800.
4) Misura della apnea volontaria: 35 m''.
5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 5,2;
massima apnea: 5,7;
tensione alveolare diff.: 3,57.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria scadente.
Intervento operatorio: 13-IX-30. Rachianestesia.
Broncopolmonite post-operatoria: 18-IX-30.

Caso V. — Uomo a. 24. Nulla nel gentilizio. Infanzia normale. Nessuna malattia degna di nota prima dell'attuale. Modico bevitore e modico fumatore. Circa 3 mesi fa il paziente cominciò ad avvertire dolori alla regione inguinale destra e, palpandosi, notò la presenza di una piccola tumefazione. Dolore e tumefazione scompaiono con il riposo per ricomparire durante la stazione eretta e specialmente in seguito a sforzo.

La tumefazione in tre mesi è cresciuta solo di poco. Mai febbre. Non disturbi urinari. Alvo regolare.

Diagnosi clinica: Ernia inguinale destra.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.

2) Indice di Hirtz: cm. 5.
Escursione diaframmatica: S. cm. 3,5; D. cm. 2,2.

3) Spirometria: cc. 4000.

4) Misura della apnea volontaria: 40 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 5,2;
massima apnea: 6,4;
tensione alveolare diff.: 8,56.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria ottima.
Intervento operatorio: 16-IX-30. Rachianestesia.
Decorso ed esito post-operatorio ottimo, nessuna complicanza polmonare. Dimesso il 5-X-30.

Caso VI. — Uomo a. 46. Nulla nel gentilizio. Da bambino malaria. A 18 anni blenorragia e ulceri molli. A 29 anni sposò. Attualmente la moglie è ricoverata al manicomio per alienazione mentale. Circa 20 anni fa è cominciata la malattia attule. Improvvisamente, senza causa apprezzabile, ebbe ematuria che si ripetè dopo 4 anni. Poi bene per circa 10 anni, finchè si presentò di nuovo ematuria per 4 o 5 volte consecutive. Dal 15 agosto l'ematuria non è scomparsa. Mai febbre. Appetito scarso. Alvo stitico.
Diagnosi clinica: Pionefrosi tubercolare.
Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: paralitico.

2) Indice di Hirtz: cm. 8.
Escursione diaframmatica: S. cm. 3,8; D. cm. 3.

3) Spirometria: cc. 3800.

4) Misura della apnea volontaria: 67 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,7;
massima apnea: 5,8;
tensione alveolare diff.: 8,27.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria ottima.
Intervento operatorio: 14-IX-30. Rachianestesia
Decorso ed esito post-operatorio ottimo, nessuna complicanza polmonare. Dimesso il 5-X-30.

Caso VII. — Donna a. 58. Madre morta a 61 anni di polmonite, padre a 71 anni di carcinoma della lingua. Da bambina non ricorda di aver avuto malattie degne di nota. A 24 anni reumatismo. Sei mesi fa avvertì una piccola tumefazione dura ed indolora alla mammella sinistra. Tale tumefazione è cresciuta lentamente fino ad assumere il volume di un uovo di gallina. Non dolore, non febbre: alvo regolare.
Diagnosi clinica: carcinoma della mammella.
Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.

2) Indice di Hirtz: cm. 1,5.
Escursione diaframmatica: S. cm. 2,5; D. cm. 2,2.

3) Spirometria: cc. 1300.

4) Misura della apnea volontaria: 35 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,9:
massima apnea: 5,5:
tensione alveolare diff.: 4,28.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria pessima.
Intervento operatorio: 29-IX-30. Anestesia: narcosi eterea.
Broncopolmonite post-operatoria: 25-IX-30.

Caso VIII. — Donna a. 49. Padre morto a 50 anni per malattia imprecisabile; madre morta a 62 anni per polmonite. Nulla di notevole nell'infanzia. A 10 anni polmonite. Nel 1919 grippe che non lasciò postumi. Da circa 10 anni ha avvertito dolori all'epigastrio, qualche volta eruttazioni acide. La dolorabilità è in rapporto con i pasti. Mai vomito nè feci picee. In questi ultimi tempi dolori più accentuati, grave deperimento, anoressia.

Diagnosi clinica: Epitelioma dello stomaco.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: Paralitico.
2) Indice di Hirtz: cm. 4.
Escursione diaframmatica: S. cm. 2; D. cm. 2,4.
3) Spirometria: cc. 1500.
4) Misura della apnea volontaria: 48 m''.
5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 5,9;
massima apnea: 6,6;
tensione alveolare diff.: 4,9.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria scadente.
Intervento operativo: 18-IX-30. Anestesia locale.
Bronchite post-operatoria: 20-IX-30.

Caso IX. — Uomo a. 36. Infanzia normale. A 18 anni infezione luetica. A 25 anni sposò. Dopo 7 anni dal matrimonio la moglie morì di tubercolosi polmonare. La malattia attuale data da circa 2 anni. Si annunziò con bruciore durante la minzione. Dopo un anno il dolore si è accentuato. Emetteva orine di cattivo odore, torbide, con abbondante sedimento rossastro. Da circa 2 mesi dolore gravativo alla regione lombare con irradiazione in basso.

Diagnosi clinica: tubercolosi renale.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.
2) Indice di Hirtz. cm. 4.
Escursione diaframmatica: S. cm. 3; D. cm. 2.
3) Spirometria cc. 3500.
4) Misura della apnea volontaria: 50 m''.
5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,8;
massima apnea: 6,1;
tensione alveolare diff.: 9,27.

Deduzioni cliniche dell'es. funz. resp.: funzione respiratoria buona.
Intervento operatorio: 20-IX-30. Rachianestesia.
Decorso ed esito post-operatorio ottimo: nessuna complicanza polmonare.
Dimesso: 22-X-30.

Caso X. — Uomo a. 28. Nulla di notevole nel gentilizio. Infanzia normale. A 15 anni polmonite, a 25 blenorragia. Un anno fa avvertì senso di peso e dolore alla fossa inguinale d. accompagnati da conati di vomito e febbre. Tali disturbi durarono per 3-4 giorni indi scomparvero con la dieta e con il riposo.

Un mese fa di nuovo il p. è stato colto da dolori violenti localizzati alla metà inferiore dell'addome destro, con febbre e vomito, che si sono protratti per 4-5 giorni.

In questi ultimi giorni la sindrome si è nuovamente ripresentata ed allora il p. è ricorso in Ospedale.

Diagnosi clinica: Appendicite.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.
2) Indice di Hirtz: cm. 5.
Escursione diaframmatica: S. cm. 5,2; D cm. 5.

3) Spirometria: cc. 4400.
4) Misura della apnea volontaria: 50 m''.
5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,8;
massima apnea: 6,4;
tensione alveolare diff.: 11,42.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria ottima.
Intervento operatorio: 23-IX-30. Rachianestesia.
Decorso ed esito post-operatorio ottimo; nessuna complicazione polmonare. Dimesso il 6-X-30.

Caso XI. — Donna a. 56. Anamnesi famigliare negativa Mestruata a 15 anni. Menopausa a 46 anni. Cinque gravidanze a termine. Non ha sofferto malattie degne di nota all'infuori di dolori articolari specialmente durante la stagione fredda. Quindici giorni fa cominciò a soffrire dolori alla faccia posteriore interna del braccio. I dolori sono più intensi la sera e la notte Mai febbre ed altri disturbi.
Diagnosi clinica: Sarcoma delle ghiandole ascellari
Esame della sufficienza funzionale respiratoria:
1) Morfologia del torace: normotipo.
2) Indice di Hirtz: cm. 2,5.
Escursione diaframmatica: S. cm. 5,2; D. cm. 5.
3) Spirometria: cm. 2000
4) Misura della apnea volontaria: 50 m''.
5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 5,2;
massima apnea: 6,8;
tensione alveolare diff.: 11,39.

Deduzione dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria scadente.
Intervento operativo: 18-IX-30. Narcosi eterea.
Polmonite lobare destra: 21-IX-30.

Caso XII. — Donna a. 28. Nulla nell'anamnesi famigliare remota. Mestruata a 14 anni. Sposata a 20 con uomo luetico. Poco dopo il matrimonio roseole con febbre, da due anni ha avvertito disturbi nella defecazione, con difficoltà e qualche volta impossibilità assoluta. Ebbe pure perdita di sangue con feci. Tali disturbi si sono accentuati accompagnati da intenso meteorismo. Febbre intermittente in questi ultimi tempi.
Diagnosi clinica: Stenosi rettale luetica.
Esame della sufficienza funzionale respiratoria:
1) Morfologia del torace: normotipo.
2) Indice di Hirtz: cm. 4.
Escursione diaframmatica: S. cm. 3; D. cm. 2,5.
3) Spirometria: cm. 3200.
4) Misura della apnea volontaria: 40 m''.
5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,7;
massima apnea: 6,1;
tensione alveolare diff.: 10.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria buona.
Intervento operatorio: 7-IX-30. Narcosi eterea.
Decorso ed esito post-operatorio ottimo. Nessuna complicazione polmonare.

Caso XIII. — Donna a. 45. Ha soggiornato in Ospedale dal 5-VIII-30 al 20-VIII-30 per emorroidi ulcerate e difficoltà nella defecazione. Ha praticato una serie di iniezioni di neosalvarsan. Torna in Ospedale il 5-IX-30 per crescenti disturbi e difficoltà nella evacuazione.
Diagnosi clinica: Stenosi rettale luetica.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.

2) Indice di Hirtz: cm. 7.
Escursione diaframmatica: S. cm. 5; D. cm. 4.

3) Spirometria: cc. 3000.

4) Misura dell'apnea volontaria: 45 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,8;
massima apnea: 5,9;
tensione alveolare diff.: 7,81.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria ottima.
Intervento operatorio: 3-X-30. Narcosi eterea.
Decorso ed esito post-operatorio ottimo. Nessuna complicanza polmonare.

Caso XIV. — Donna a. 26. Otite bilaterale nell'infanzia. Attualmente gravida al 4° mese. Lo scorso anno coliche renali per circa una settimana. Bruciore e dolore nella minzione ed emissione di orine torbide. Poi bene fino a due anni fa.
Da allora soffrì dolori renali a destra, che si presentavano specialmente durante la notte. Febbre da 15 giorni intermittente, che insorge preceduta da brivido. Pollichiuria. Vomito in questi ultimi giorni.
Diagnosi clinica: Pionefrosi tbc. destra.
Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.

2) Indice di Hirtz: cm. 5.
Escursione diaframmatica: S. cm. 4; D. cm. 3.

3) Spirometria: cc. 2500.

4) Misura dell'apnea volontaria: 28 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
massima apnea: 5,4;
respiro normale: 4,6;
tensione alveolare diff.: 5,71.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria ottima.
Intervento operatorio: 30-IX-30 Narcosi eterea
Decorso ed esito post-operatorio ottimo.

Caso XV. — Donna a. 32. Sposata a 22 anni. Nessuna gravidanza. Nulla sa dirci dell'infanzia. A 12 anni tifo; a 22, subito dopo il matrimonio, annessite. Fu operata nel 1927 al 2° padiglione. Da allora i disturbi sono continuati con gli stessi caratteri. Ha dolori ai quadranti inferiori dell'addome, che si irradiano al sacro e alle regioni lombari. Abbondante secrezione bianco-giallastra. Bruciore nella minzione.
Diagnosi clinica: Peritonite plastica fibro-adesiva.
Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: paralitico.

2) Indice di Hirtz: cm. 4.
Escursione diaframmatica: S. cm. 3,7; D. cm. 3.

3) Spirometria: cc. 2100.

4) Misura della apnea volontaria: 32 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 5,2;
massima apnea: 6,3;
tensione alveolare diff.: 7,84.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria buona.
Intervento operatorio: 30-IX-30. Narcosi eterea.
Decorso ed esito post-operatorio ottimo. Nessuna complicazione polmonare.

Caso XVI. — Donna a. 30. Morbillo nell'infanzia. Mestruata a 12 anni. Sposata a 15 con uomo apparentemente sano. Una sola gravidanza a termine. A 17 anni pleurite diaframmatica e nevralgia intercostale. Nel 1918 fu operata di annessite. Nel 1923 tifo, più tardi bronchite. Un anno fa la paziente ha cominciato ad avvertire difficoltà nella defecazione e più tardi impossibilità.

Diagnosi clinica: Stenosi rettale.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: paralitico.

2) Indice di Hirtz: cm. 5.
Escursione diaframmatica: S. cm. 3; D. cm. 2,8.

3) Spirometria: cc. 2200.

4) Misura della apnea volontaria: 45 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,9;
massima apnea: 6,2;
tensione alveolare diff.: 9,28.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria mediocre.

Intervento operatorio: 3-X-30. Narcosi eterea.

Decorso ed esito post-operatorio normale.

Caso XVII. — Donna a. 34, cameriera. Nulla nell'anamnesi famigliare. Da bambina afferma di essere stata sempre bene. Mestruata a 14 anni, i flussi mestruali sono stati sempre regolari. Ha goduto buona salute fino ad un anno fa, quando ebbe dolori diffusi a tutto l'addome con un massimo al quadrante inferiore. Mai vomito. Modica febbre. Alvo stitico. Si suppone abbia avuto melena. Molto difficoltata la defecazione.

Diagnosi clinica: Stenosi rettale. Salpingite, ovarite bilaterale.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.

2) Indice di Hirtz: cm. 5.
Escursione diaframmatica: S. cm. 3,4; D. cm. 3,5.

3) Spirometria: cc. 2900.

4) Misura della apnea volontaria: 40 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,8;
massima apnea: 5,8;
tensione alveolare diff.: 7,13

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria buona.

Intervento operatorio: 30-IX-30. Narcosi eterea.

Decorso ed esito post-operatorio ottimo. Nessuna complicanza polmonare.

Caso XVIII. — Uomo a. 68, ammogliato, nessuna malattia nell'infanzia; a 45 anni tifo, più tardi attacchi gottosi. Da circa un anno soffre di senso di peso all'epigastrio in modo continuo e dolore dopo ingestione dei cibi. Spesso ha vomito alimentare e di cattivo odore. Si è notevolmente dimagrito ed anemizzato.

Diagnosi clinica: Epitelioma gastrico.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: brachitipo.

2) Indice di Hirtz: cm. 2.
Escursione diaframmatica: S. cm. 4,5; D. cm. 4.

3) Spirometria: cc. 2400.

4) Misura della apnea volontaria: 40 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,4;
massima apnea: 4,9;
tensione alveolare diff.: 3,57.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria scadente.

Intervento: 24-IX-30. Anestesia locale.

Decorso ed esito post-operatorio ottimo. Nessuna complicazione polmonare. Dimesso il 20-X-30.

Caso XIX. — Donna a. 40. Mestruata a 14 anni. Sposata a 16 anni. Ha goduto sempre buona salute fino all'inizio dell'attuale malattia, che si è iniziata 4 anni fa, quando ha cominciato a soffrire di dolori all'ipocondrio destro con irradiazioni alla spalla. Da principio i dolori erano a tipo colico. Da 2 o 3 anni dolore fisso sotto l'arco costale destro, con senso di peso. In questi ultimi tempi vomito e febbre.

Diagnosi clinica: Colecistite.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.

2) Indice di Hirtz: cm. 2.
Escursione diaframmatica: S. cm. 3; D. cm. 2,4.

3) Spirometria: cc. 2400.

4) Prova della apnea volontaria: 20 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 4,5;
massima apnea: 5,3;
tensione alveolare diff.: 5,61.

Deduzione dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria scadente.

Intervento operatorio: 10-X-30. Narcosi eterea.

In quarta giornata bronchite diffusa. In decima giornata broncopolmonite.

Caso XX. — Donna a. 30. Padre e madre viventi e sani. È stata sempre bene nell'infanzia. Mestruata a 14 anni. Da circa un anno ha avvertito senso di stanchezza in corrispondenza dell'arto inferiore di sinistra e gonfiore specie alla sera. Ha notato inoltre che le vene diventavano turgide durante la stazione eretta, mentre con il riposo scomparivano.

Diagnosi clinica: Varici.

Esame della sufficienza funzionale respiratoria:

1) Morfologia del torace: normotipo.

2) Indice di Hirtz: cm. 4.
Escursione diaframmatica: S. cm. 4,2; D. cm. 3,8.

3) Spirometria: cc. 2800.

4) Misura della apnea volontaria: 50 m''.

5) Misura del CO^2 alveolare:
respiro normale: 5;
massima apnea: 6,2;
tensione alveolare diff.: 8,27.

Deduzioni cliniche dall'es. funz. respir.: funzione respiratoria ottima.

Intervento operatorio: 10-X-30. Narcosi eterea.

Decorso ed esito post-operatorio ottimo. Nessuna complicazione polmonare.

CONCLUSIONI.

Se ora riassumiamo i risultati delle nostre ricerche, possiamo tracciare lo schema seguente di chiara eloquenza:

N. d'ord.ne	Diagnosi	Funzionalità respiratoria	Intervento in	Esito polmonare post-operatorio
1	Sarcoma triang. Scarpa	Buona	Rachianestesia	Normale
2	Epitelioma stomaco	Ottima	Anestesia locale	Normale
3	Appendicite	Ottima	Rachianestesia	Normale
4	Epitelioma gastrico	Scadente	Rachianestesia	Broncopolmon.
5	Ernia inguinale	Ottima	Rachianestesia	Normale
6	Pionefrosi tbc.	Ottima	Rachianestesia	Normale
7	Carcinoma mammella	Pessima	Narcosi eterea	Broncopolmon.
8	Epitelioma gastrico	Scadente	Anestesia locale	Bronchite
9	Tbc. del rene	Buona	Rachianestesia	Normale
10	Appendicite	Ottima	Rachianestesia	Normale
11	Sarcoma ghiand. ascell.	Scadente	Narcosi eterea	Polmonite
12	Stenosi rettale	Buona	Narcosi eterea	Normale
13	Stenosi rettale	Ottima	Narcosi eterea	Normale
14	Pionefrosi tbc.	Ottima	Narcosi eterea	Normale
15	Peritonite fibro-ades.	Buona	Narcosi eterea	Normale
16	Stenosi rettale	Mediocre	Narcosi eterea	Normale
17	Stenosi rettale	Buona	Narcosi eterea	Normale
18	Epitelioma gastrico	Scadente	Anestesia locale	Normale
19	Colecistite	Scadente	Narcosi eterea	Broncopolmon.
20	Varici	Ottima	Narcosi eterea	Normale

ossia noi vediamo che su 20 operandi in 13 lo studio della sufficienza funzionale respiratoria autorizzava senza restrizione l'intervento, in 7 richiamava l'attenzione su un *deficit* funzionale respiratorio da tener presente nei riguardi del tipo dell'anestesia o delle cure post-operatorie o preventive (vaccino).

Essendo state, tuttavia, le nostre ricerche eseguite indipendentemente dal concetto chirurgico, il criterio chirurgico e non quello medico della funzione respiratoria guidò la scelta dell'intervento e della narcosi e solo il decorso post-operatorio ci ha permesso di valutare l'esattezza delle nostre previsioni.

Dei 13 casi, infatti, che l'esame funzionale respiratorio faceva ritenere ad andamento ottimo, per quanto potesse avere attinenza con l'apparato re-

spiratorio, in nessuno fu notata complicazione alcuna: anzi molti di essi subirono la narcosi eterea.

Dei 7 casi nei quali il minore indice di Hirtz, la diminuita capacità respiratoria, la diminuita durata dell'apnea volontaria, l'alterato chimismo respiratorio concordemente indicavano una ipocapacità funzionale respiratoria si ebbero 5 complicazioni polmonari così ripartite:

broncopolmoniti 3;
polmoniti 1;
bronchiti 1;

dando così piena conferma di quanto noi avevamo preveduto e convalidando l'importanza che, nella valutazione dell'operando, oltre alla ricerca dell'albumina nell'urina o dell'aritmia cardiaca, deve avere la esatta misurazione della capacità funzionale respiratoria.

Dalle nostre osservazioni risulta inoltre evidente che è assurdo voler trarre da un solo sintoma la deduzione della possibilità o meno dell'intervento, della possibilità o meno della narcosi generale: i casi 9 (escursione diaframmatica scarsa), 14 (ipoeccitabilità dei centri nervosi respiratori), 15 (diminuita capacità vitale) ci sono di chiaro esempio: per essi se noi ci fossimo attenuti al semplice indice di Hirtz o alla sola spirometria o al solo CO^2 alveolare, avremmo dovuto ammettere una riserva per eventuali lesioni polmonari operatorie o post-operatorie, mentre il complesso semeiologico funzionale respiratorio mostrava una buona funzione respiratoria, tale cioè da non prognosticare complicanze operatorie o post-operatorie polmonari ed infatti in questi casi l'esito post-operatorio fu ottimo.

Lo studioso pertanto che voglia indagare sullo stato funzionale dei polmoni senza ricorrere ad apparecchi, appannaggio di grandi laboratori fisiopatologici, può nel semplice schema enunciato nelle prime pagine e nelle pratiche ricerche indicate, avere la guida più precisa e sufficientemente completa per un giudizio diagnostico-prognostico dell'operando: diagnostico di sufficienza respiratoria, prognostico per l'intervento.

Riassumendo possiamo dire:

1) Nell'operando, tenuto conto della frequenza delle complicazioni polmonari deve, in prima linea, essere dimostrata la sufficienza respiratoria, non essendo più oggidì comprensibile il semplice esame fisico polmonare.

2) La semeiologia funzionale respiratoria insegna, ed i nostri casi ne danno conferma, che una sola delle prove escogitate non è sufficiente a dare un esatto giudizio sulla sufficienza respiratoria.

3) Secondo noi il complesso di prove più opportuno è dato dall'esame morfologico generale statico dinamico dell'apparato toraco-polmonare, dall'esame della capacità muscolare toracica, dall'esame della capacità polmonare, dall'esame della circolazione polmonare e dall'esame della capacità reattiva dei centri respiratori.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato la sufficienza funzionale respiratoria negli operandi ed ha potuto osservare che una sola prova non può avere valore decisivo nell'apprezzamento della capacità funzionale respiratoria di un paziente. Indica pertanto il complesso semeiologico indispensabile, la cui applicazione allo studio degli operandi può portare a frutti insperati. Difatti su 20 casi studiati, in 7 esso aveva prognosticato la quasi inevitabilità di una complicanza polmonare post-operatoria, complicanza che poi si verificò nell'80 % dei casi.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI M. *Modificazioni post-operatorie della curva del respiro.* Atti Soc. Italiana di Chirurgia, Roma, 1927.

ID. *Dati statistico-clinici sulla polmonite dopo interventi sull'addome superiore.* Il Policlinico, Sez. Chir., 1928.

BOERI G. *L'esame funzionale dell'apparato respiratorio.* Atti Soc. Ital. di Medicina Interna. Anno 1925.

BORRA E. *La spiroscopia nelle applicazioni chirurgiche.* Atti Società Italiana di Chirurgia, Parma, 1927.

CHURCHILL E. D. e Mc. NEIL. *La riduzione delle C. V. in seguito agli interventi chirurgici.* Surgery, gynec. and obst., 1927, vol. 44, n. 4.

FASIANI e TORRACA. *Elementi per valutare la resistenza degli operandi e diminuire i rischi operatori.* Atti Soc. Italiana di Chirurgia, Parma, 1927.

FOÀ. *Esame funzionale dell'apparato respiratorio e complicazioni polmonari post-operative.* Società Italiana di Chirugia, Parma, 1927.

GHIRON V. *Broncopolmoniti emboliche post-operatorie.* Ibid.

PERACCHIA C. *Il metabolismo basale nella valutazione della resistenza dell'operato.* Ibid., Parma, 1927.

MONTELEONE R. *L'esame funzionale dell'apparato respiratorio.* L. Pozzi, ed., Roma, 1929.

ID *Le sindromi cliniche dell'insufficienza respiratoria.* Il Policlinico, Sezione Pratica, 1925, n. 21.

IV.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. Vittorio Ascoli

Su la frequenza dell'infiltrato sottoclaveare di Assmann.

(Ricerche statistiche in un quinquennio di lavoro radiologico).

Dott. Lodovico Sforza, assistente dirigente il Laboratorio di Radiologia.

Dopo gli ammaestramenti dati dalle ricerche anatomiche, radiologiche e cliniche, ma sopratutto dopo lo studio dei risultati ottenuti con la reazione alla tubercolina, la tubercolosi può esser definita una malattia a lunghissimo sviluppo.

Generalmente si ammette che l'infezione primitiva avvenga, nella grande maggioranza dei casi, nel primo decennio di vita, perchè la prima infanzia è l'epoca della vita più adatta ad esser colpita da questo morbo.

Oltre alle prime vie aeree, vie d'infezione comunemente ammesse (ed il tisico tossicoloso sarebbe il più importante agente d'infezione), altra via d'infezione è quella della mucosa gastro-intestinale, sostenuta con molto vigore da Calmette e Guerin.

Come vie d'ingresso si può anche pensare a quella sanguigna (forma di batteriemie e setticemie in individui antecedentemente sani) ed a quella linfatica (tonsille faringee e le altre ghiandole dell'anello di Waldeyer).

Cominciando dall'età più giovine la tubercolosi va sempre aumentando nella frequenza e si può dire che nell'età adulta ben pochi individui sono sfuggiti al contagio. Essa però non rimane immutabile nelle sue espressioni cliniche; nel fanciullo e nell'adulto i sintomi, il modo di progredire e le localizzazioni della malattia differiscono profondamente. Ciò si deve all'essere apparso un fatto biologico nuovo capace di modificare l'andamento della malattia nell'età avanzata. Quando il fanciullo colpito dal male, riesce e sfuggire alla morte, subisce pur tuttavia, una cosidetta « impregnazione bacillare preventiva » la quale modifica la reazione dell'organismo quando sopravviene una nuova ondata di bacilli capaci di dare una nuova localizzazione del morbo stesso.

All'inizio la tubercolosi agisce su di un terreno vergine, allo stato di purezza, come dice il Küss, mentre più tardi essa rimane influenzata dalla modificazione profonda di un terreno che si è trasformato coi primi contatti bacillari, e certamente anche in seguito ad azioni complesse messe in giuoco dai processi tossici ed infettivi che si sviluppano nel corso degli anni.

Per quanto riguarda la tubercolosi infantile è noto come nel 1876 Parrot e successivamente Cornet sostennero che al punto di entrata del bacillo tubercolare si forma sempre una lesione anatomica che secondariamente porta all'infezione delle corrispondenti ghiandole linfatiche (teoria della localizzazione di Cornet, teoria delle adenopatie similiari di Parrot).

Questa prima localizzazione, che avviene principalmente nell'infanzia, e fu chiamata « focolaio primitivo », fu a lungo studiata, prima dallo stesso Parrot, poi da Küss, che ne confermò gli studi, ma soprattutto da Gohnn. Più tardi nel 1913-1917 E. Ranke studiò profondamente le circostanze della localizzazione primitiva ed il successivo modo di evolversi della tubercolosi dividendone il decorso in tre stadii:

1) prima infezione infantile (complesso primario, che non è altro che il focolaio di Gohnn più le ghiandole consensuali dell'ilo);

2) generalizzazione dell'infezione (lesioni essudative con tendenza alla necrosi ed al rammollimento);

3) tubercolosi viscerale isolata, per lo più polmonare.

Stabilire il focolaio primitivo è cosa di somma importanza perchè si ammette che la tubercolosi dell'adulto non sia in fondo che una reinfezione.

La reinfezione potrebbe avvenire per due diverse vie: via esogena; via endogena.

Per via endogena l'infezione proverrebbe dall'ilo (ex ilo) e da questo si porterebbe verso l'apice, avendo così da principio un decorso ascendente. Giunta l'infezione all'apice, da qui si può espandere per tutto il campo polmonare con decorso discendente apico-caudale. Questa teoria si basa anche sull'aver riscontrato spesso nell'ilo gli esiti di focolai di Gohnn e di Ranke, fatti però che possono solamente testimoniare che vi è stato un processo tubercolare infantile guarito.

Per via esogena l'infezione colpirebbe invece innanzi tutto l'apice (dando le forme tubercolari a tipo produttivo, dette apiciti) e da qui si potrebbe in alcuni casi estendere in seguito al sott'apice ed a tutto il polmone con decorso apico-caudale, ed in altri casi, rimanere a lungo localizzata.

Su queste due diverse vie d'ingresso molto si è discusso e molto ancora si discute senza essere ancora giunti ad un accordo definitivo.

Una profonda scossa alla localizzazione apicale fu portata nel 1922, e con più particolari nel 1925 da Herbert Assmann, il quale afferma che una delle più frequenti localizzazioni dell'infezione, proveniente per via esogena è il sott'apice, o meglio la zona sottoclaveare, e non l'apice.

Secondo Assmann, l'infezione poi dal sott'apice si porterebbe verso l'apice e verso l'ilo con decorso simultaneo. Egli chiama questa localizzazione « infiltrato infraclavicolare », mentre da altri è chiamato «Früinfiltrat » (Redeker) o focolaio precoce.

Dunque dopo questa nuova dottrina l'infezione nell'adulto procederebbe per due vie: o endogena (ex ilo), o esogena colpendo l'apice ed il sott'apice.

La storia dell'infiltrato di Assmann comincia si può dire nel 1922: fu Assmann appunto, il quale, a proposito della tubercolosi polmonare iniziale, affermava di avere riscontrato radiologicamente ombre nella regione sottoclaveare in rapporto a processi di polmonite caseosa.

Nel 1923 Wessler e Jaches affermarono in varie pubblicazioni di avere individuato anch'essi con il radiogramma ombre infraclavicolari a tipo indurativo e caseoso.

Nello stesso anno a loro si associa anche Dietel.

Nel 1924 Haudek dimostrò che la tubercolosi polmonare iniziale si stabilisce non sempre nell'apice, ma che si possono trovare anche casi di grave malattia nelle parti poste profondamente (ili), mentre gli apici restano completamente indenni.

Nel 1924 Assmann stesso dà una descrizione molto più accurata della precedente di questo focolaio iniziale, definendo questa forma come tipica, e dicendo che sovente è presente nel principio clinico della malattia, ma che di rado è osservata. Egli fece varii studi su alcuni giovani medici e studenti, che erano colpiti da lieve malessere con febbre poco elevata, quasi sempre senza sputi. Se per caso vi era espettorato questo appariva sempre ricchissimo di bacilli di Koch. Alcune di queste persone ebbero anche emottisi, ma clinicamente nulla si osservava. Alcune volte però riuscì a sentire brevi rantoli con diminuizione del murmure respiratorio nei casi più avanzati. Osservando allo schermo radioscopico nulla si vedeva negli ili e nei campi polmonari, che apparivano normalmente chiari, ma nella regione del sott'apice si notavano visibilmente ombre anulari ben distinte con centro chiaro; ed attorno a queste macchie se ne notano anche altre più piccole. Assmann attribuì queste ombre ad infiltrazione polmonare caseosa limitata da un focolaio circoscritto, cioè ad un processo essudativo. Le piccole macchie disposte attorno a questi infiltrati erano, a sua opinione, date da nodi formatisi sulle vie linfatiche.

Ancora nel 1925 egli stesso descrisse l'iniziarsi di tubercolosi polmonare negli adulti, con un focolaio d'infiltrazione sottoclaveare ~~e con~~ decorso acuto.

Riassumendo: l'infiltrato di Assmann è il nodulo d'infezione dell'adulto, come il focolaio di Gohnn è il nodulo d'infezione del fanciullo. Tanto questo quanto quello sono isolati e solo eccezionalmente possono essere riscontrati multipli.

Questo infiltrato non sempre però si trova nel sott'apice, ma può anche essere situato nella base e presso l'ilo (Haudek) o presso le scissure.

Anatomopatologicamente Assmann lo riporta ad una broncopolmonite essudativa. Il Redeker parla invece di una essudazione perifocale, intorno ad un ganglio caseificato, così da avere analogia con il suo infiltrato primario. Onde, secondo questo autore, la tubercolosi infantile e l'infiltrato di Assmann avrebbero una completa analogia.

L'infiltrato va incontro rapidamente alla caseosi ed all'ulcerazione: alcune volte però si ha fibrificazione e calcificazione.

Radiologicamente *l'infiltrato di Assmann* è il più spesso in un *punto tipico sotto la clavicola* vicino all'angolo toracico laterale. Si presenta come *un'ombra di maggiore* o *minore densità* con *bordi più o meno regolari*. Vista in proiezione obliqua, l'ombra appare più vicina alla regione *dorsale* che alla ventrale.

Quando quest'infiltrato si trova a rappresentare un *processo guarito*, si mostra della grandezza circa di due soldi, presentando l'aspetto netto di una lesione *calcificata*.

Nella forma iniziale la nettezza dei contorni si perde rapidamente per una *essudazione perifocale* che in genere finisce per nascondere il focolaio: *precoce è la formazione di caverne* per la caseosi del focolaio attorno al quale esiste una reazione bronco-pneumonica (casi più avanzati).

Accanto a questi *caratteri radiologici* noi dobbiamo tener presenti i *segni clinici*: alcune volte, all'inizio di una forma sott'apicale non si hanno sintomi, nè alla percussione, nè all'ascoltazione; la cosa si spiega però facilmente avvenendo il processo morboso *non alla superficie* del polmone, ma essendo localizzato *in profondità*.

L'unico punto ove il focolaio si trova situato più vicino alla parete è sotto l'ascella, ed è appunto questo il luogo dove più facilmente si riesce ad identificarlo. Importanza abbastanza patognomonica ha il fatto della notevole differenza che si riscontra tra l'abbondanza dei bacilli di Koch nell'espettorato e la scarsezza dei fenomeni acustici.

Queste forme possono avere anche un inizio clinico completamente asintomatico con l'aspetto di una semplice influenza con scarse elevazioni febbrili (37°,5-38°); ma per lo più l'*inizio è brusco* e violento, con dolore puntorio, tosse, espettorato, elevazioni febbrili piuttosto alte che rimettono con abbondante sudore, prostrazione del paziente, ecc. Insomma l'inizio è completamente simile a quello di una broncopolmonite o di una polmonite franca.

Il decorso stesso è a tipo broncopneumonico, ma con esito molto ritardato. Esso può essere anche fatalmente progressivo in breve volger di tempo (sei mesi, un anno) con progressione sia verso l'apice, sia verso la base.

Invece l'inizio delle *forme apicali è essenzialmente cronico*. Il paziente comincia a febbricitare, si fa pallido, anemico, ha abbondanti sudorazioni notturne, è tormentato da una tossetta stizzosa, ecc. All'ascoltazione da un reperto di *rantolini* a medie e piccole bolle, alla percussione mette in evidenza una leggera ottusità sempre circoscritta alla regione apicale (allo schermo radioscopico gli apici appaiono velati e non si rischiarano con la tosse). Il decorso del male è lento, intervallato spesso da periodi di quiete seguiti da successive riacutizzazioni, con progressione *apico-caudale*. L'esito stesso può esser protratto per molti anni e l'infezione può anche arrestarsi e perfino regredire e calcificarsi. La sede, l'estensione, la progressione del processo, ecc. sono perciò diverse dall'un caso all'altro.

Alcuni autori americani in base a molte necroscopie, affermano che l'apice può ammalarsi di tubercolosi inizialmente solo nel 20 % dei casi, mentre generalmente si ha l'altra localizzazione, cioè la sott'apicale.

Secondo Davis le forme sott'apicali sono il 5 %. La statistica di Gräff dà invece 1,15 % nel sott'apice. Quella di Nicol d'altra parte eleva la frequenza al 50 % e la statistica di Assmann porta questa cifra al 60 %.

Il Gräff, afferma che il primo focolaio è apicale, e che in seguito con il sopravvenire di una nuova *poussée* si metta in evidenza il focolaio sott'apicale. Invero le statistiche anatomo-patologiche stanno per la localizzazione iniziale nell'apice, mentre quelle radiologiche sono per la localizzazione iniziale nel sott'apice.

Noi complessivamente in Clinica fra i malati ricoverati in corsia e quelli osservati ambulatoriamente, nel periodo di tempo che va dall'anno accademico 1925-26 al 1929-30, abbiamo eseguiti 5000 radiogrammi del torace. Fra questi 480 appartengono a processi tubercolari nei varii stadii e nelle varie forme. Queste possiamo classificarle agli effetti della nostra statistica nel modo seguente:

130 appartengono a forme iniziali, delle quali 108 dell'apice e 22 *del sott'apice;*

350 sono forme di tubercolosi conclamata e di queste 50 sono state seguite da pneumotorace terapeutico.

Delle 350 forme suaccennate, 150 sono a tipo broncopneumonico, e 200 a tipo cavitario ulceroso. Si può inoltre fare un'altra suddivisione e a seconda della uni- o bilateralità della lesione (110 bilaterali e 240 unilaterali, suddivise quest'ultime alla loro volta in 140 lobari e 100 totali).

Le 22 forme sott'apicali, le possiamo dividere in:

1) forme con focolaio iniziale (propriamente detto) broncopolmonare;

2) forme con focolaio in evoluzione;

3) forme con focolaio in regressione (calcificazione, guarigione).

Il focolaio calcificato è un reperto raro, occasionale il più delle volte, e tra tutti i casi da noi osservati lo abbiamo riscontrato *solo due volte.*

Più raro ancora è il poter colpire il focolaio di Assmann veramente all'inizio, perchè essendo la lesione a decorso molto acuto e rapido, difficilmente il paziente viene alla nostra osservazione prima che siano trascorsi dieci-quindici giorni dall'iniziarsi del processo; tempo questo più che sufficente per far sì che l'affezione si sia già estesa e non ci permetta che di prendere un processo già in evoluzione.

Per queste ragioni non possiamo portare alcuna documentazione radiografica di processi, veramente (insistiamo su questa parola) all'inizio, per quanto noi, specialmente in questi ultimi anni, cioè da quando si è cominciato ad agitare questo nuovo problema, l'abbiamo ricercato attentamente. Solamente in due casi siamo riusciti a cogliere il focolaio al suo primo insorgere.

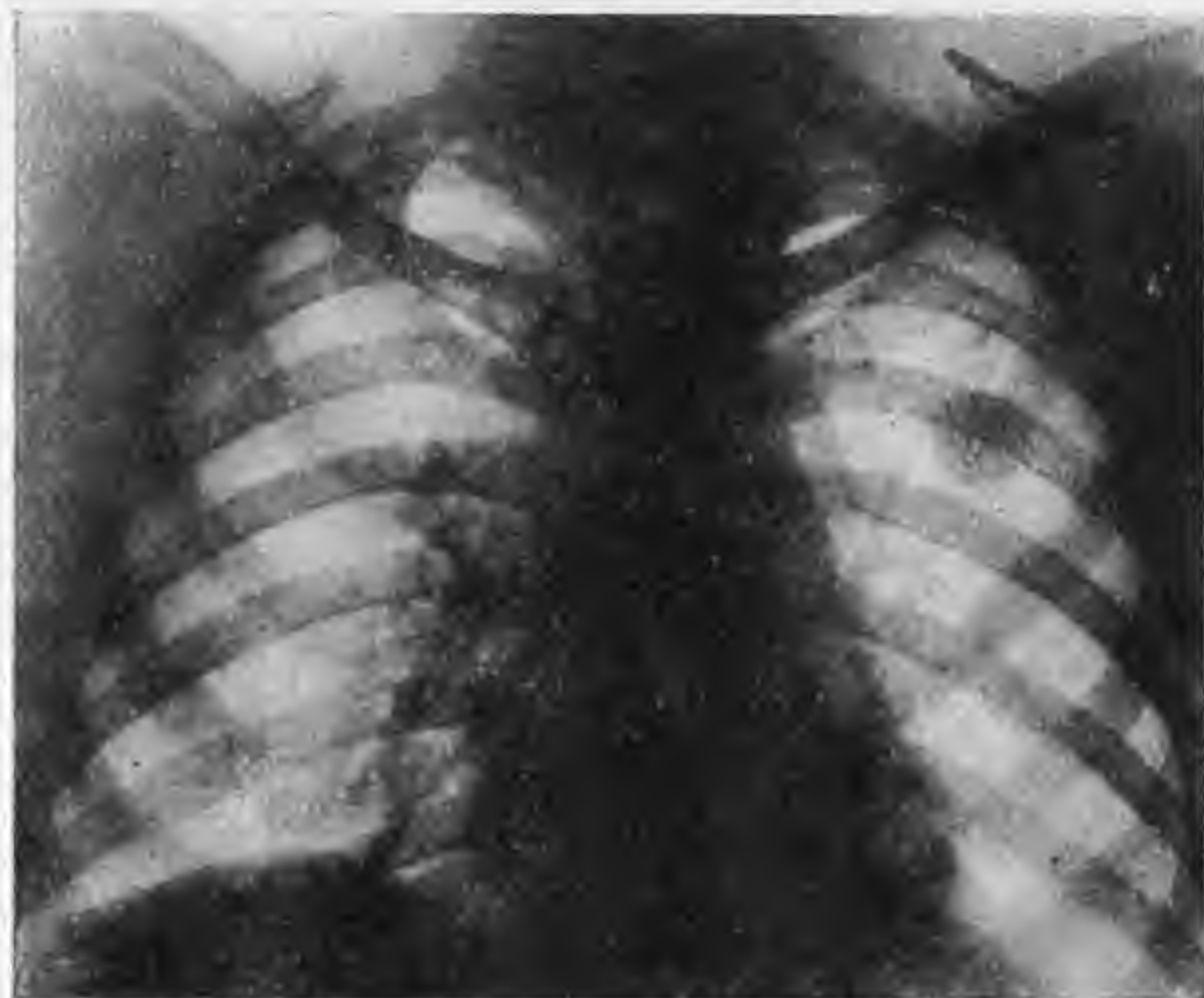
Nei casi di forme iniziali che noi abbiamo esaminato dopo 15 giorni o un mese di malattia (12 casi) abbiamo 11 casi in evoluzione e con formazione cavitaria precoce, ed un caso in evoluzione, ma con processo con tendenza all'induramento. Molto più frequenti sono i casi in evoluzione avanzata con infiltrazione estesa pericavitaria: noi ne riportiamo sei soli, tralasciandone molti altri i quali, pur essendo in essi evidente l'inizio sottoclaveare, appaiono però meno chiari, trovandosi in uno stadio del periodo evolutivo ancora più avanzato.

Rare infine sono a riscontrarsi le caverne basali solitarie quiescenti a tipo Laennec (esiti d'infiltrato di Assmann basale), e ne possiamo riportare soltanto due casi in cui i radiogrammi ci mostrano chiaramente queste caverne basali.

CASISTICA

Caso. I. — C. A., anni 45, tranviere; a 24 anni affezione febbrile con alterazioni serotine (38°-38°,5) che rimettevano con profusi sudori notturni; tosse stizzosa, secca, con scarso espettorato. A 39 anni broncopolmonite, a sinistra, guarita dopo un mese.

Il p. seguitò a curarsi a lungo con varii ricostituenti. In Clinica fu ricoverato per calcolosi renale.

Il radiogramma del torace mostra: un'ombra rotondeggiante della grandezza di una moneta da dieci lire, di densità simile a quella costale, non perfettamente uni-

CASO I. — Focolaio di Assmann calcificato.

forme (quasi moriforme) a limiti regolari: riferibile all'esito di un processo cavitario pregresso. Al disopra di questo si osservano alcune calcificazioni a grappolo di mandarino.

CASO II. — G. E., anni 25, d. d. c. Viene a farsi visitare per disturbi gastrici, e viene praticato l'esame radiologico del torace per lieve ipofonesi nella fossa sottoclaveare di sinistra. Dall'anamnesi remota si ricava un'affezione febbrile con tosse ed espettorato insorta acutamente, che la p. ebbe a soffrire all'età di 20 anni; guarito in seguito a cure prolungate ricostituenti e climatiche.

CASO II. — Focolaio di Assmann calcificato.

Il radiogramma mostra: come nel caso I, un'ombra densa ovoidale a densità simile alla costale, non perfettamente uniforme, a margini regolari, in corrispondenza del secondo spazio intercostale anteriore di sinistra. Tralci e velatura a tipo di sclerosi di tutto il lobo superiore di sinistra.

CASO III. — P. F., anni 15. Il radiogramma nel caso che presentiamo è stato preso un mese dopo l'inizio della malattia, che però era stato sorpreso all'inizio con altro radiogramma. Nulla era nell'anamnesi remota. La malattia presente iniziò acutamente dopo una gita, con febbre alta e dolore puntorio a tipo di lesione bronco-pneumonica. Solo l'esame dell'espettorato e l'indagine radiologica, nonchè l'ulteriore decorso della malattia, dimostrarono che si trattava di una forma specifica di tubercolosi.

I radiogrammi mostrarono non esserci stata formazione di cavità, ma decorso a tipo indurativo bronco-pneumonico.

L'esito fu in guarigione ad andamento ritardato.

Caso IV. — R. A., anni 32, impiegato. Come nei precedenti casi anche in questo abbiamo inizio acuto, in pieno benessere, con sintomatologia che si manteneva grave senza accennare a regredire. Il radiogramma è stato eseguito un mese dopo l'inizio dei

Caso IV. — Formazione di caverna precoce.

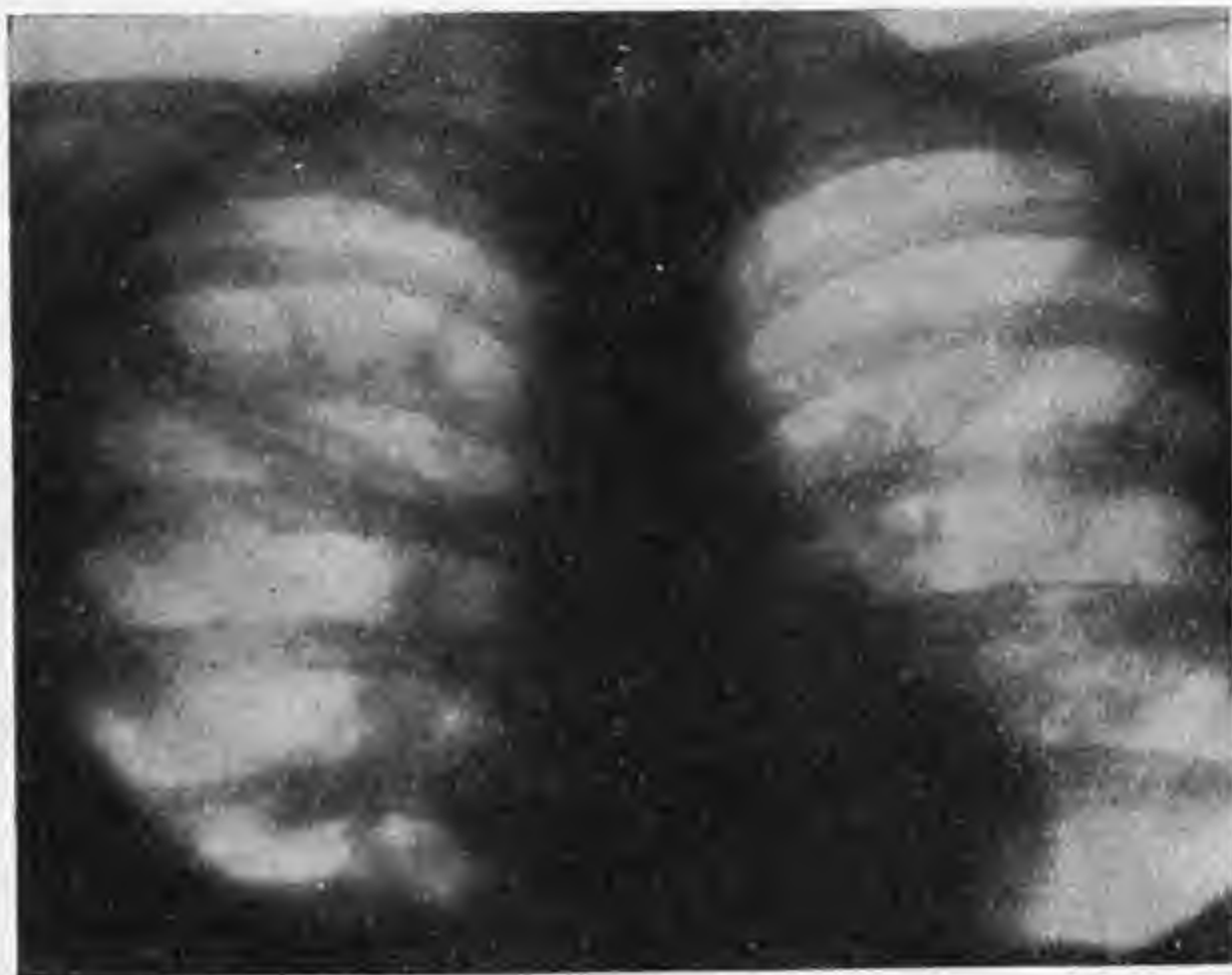
fenomeni clinici e subbiettivi. Esso mostra: un caso di caverna precoce sottoclaveare bene visibile nel primo spazio intercostale di destra. I margini della cavità non sono addensati come nelle formazioni cavitarie di vecchia data ed appaiono ancora anfrattuosi.

Caso V. — G. R., anni 25. Nulla di notevole nell'anamnesi personale remota. La presente malattia ha iniziato a detta del p. circa 20 giorni avanti che fosse praticato il primo radiogramma. Quantunque prima avesse avuto qualche lieve elevazione febbrile serotina, l'inizio vero e proprio della malattia fu acuto con brivido, temperature elevate, tosse, espettorato abbondante. Mantenendosi tali sintomi per parecchi giorni il p. chiede ricovero in Clinica ove, praticato un radiogramma si osserva un infiltrato sottoclaveare a destra con grossa formazione cavitaria. Eseguito il pneumotorace, apparvero evidenti due formazioni cavitarie disposte quasi a forma di « otto ».

Caso VI. — S. G., anni 28. Nulla di particolare vi è da notare nell'anamnesi e nell'inizio della malattia attuale essendo decorsa come nei casi precedenti, cioè acutamente.

Caso VI. — Formazione di caverna precoce.

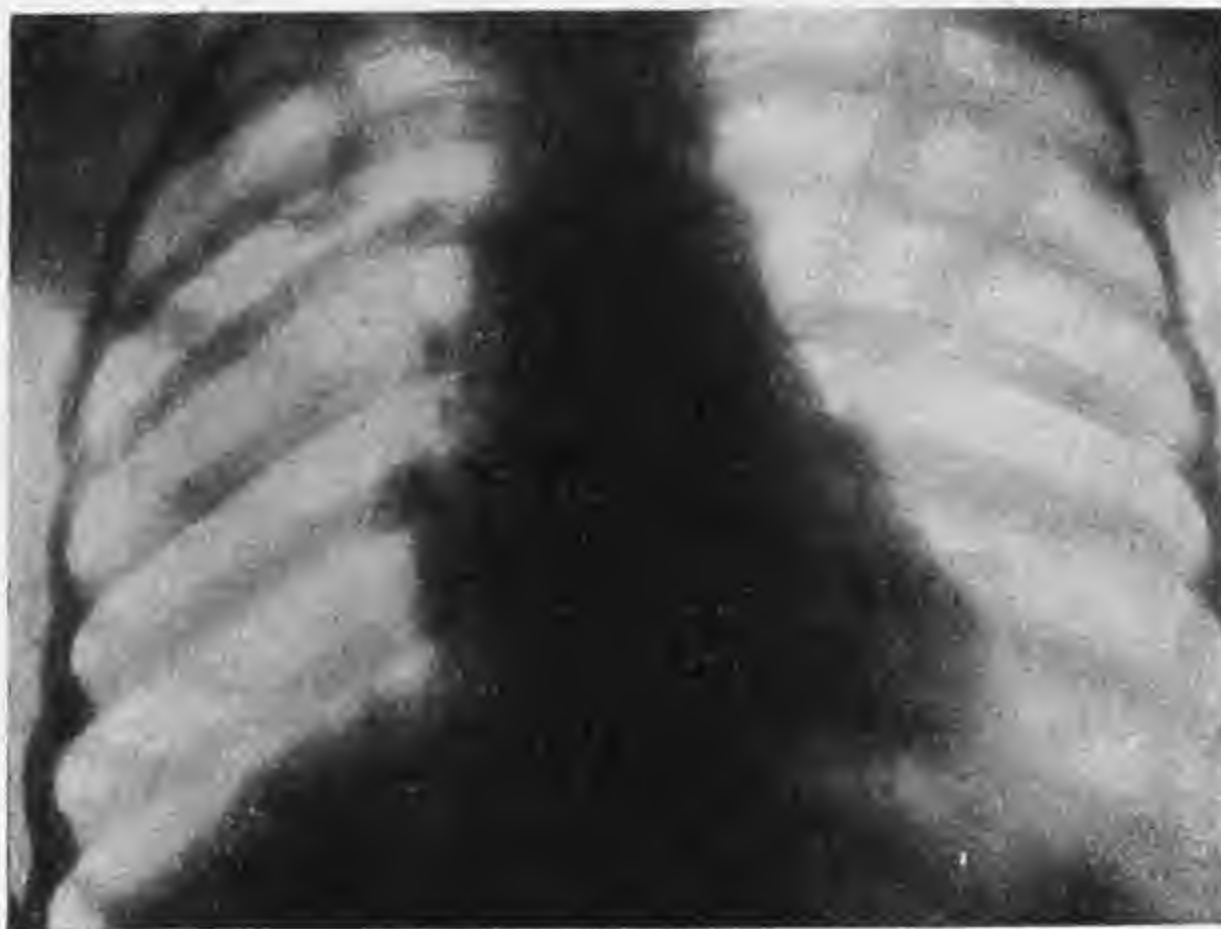
Il radiogramma eseguito in 27ª giornata mostra una formazione di caverna precoce nel primo spazio intercostale di sinistra verso la parte esterna del campo polmonare.

Caso VII. — T. E., anni 21, d. d. c. Nulla nell'anamnesi. Inizio della malattia attuale, acuto a tipo pneumonico franco. Osservata in 27ª giornata il radiogramma

Caso VII. — Formazione di caverna precoce.

mostra una formazione cavitaria precoce in corrispondenza del secondo spazio intercostale anteriore destro. Tralci dall'ilo diretti verso la formazione cavitaria.

Caso VIII. — D. P. G., anni 23. Nell'anamnesi remota si riscontra che verso i 15-16 anni il p. era gracile, anemico, andando sovente soggetto a lievi elevazioni febbrili. In seguito nulla vi è più da notare nei dati anamnestici. L'inizio della presente malattia che fu acuto a tipo pneumonico risale a circa un mese avanti la presa del radiogramma nel quale si osservano due formazioni cavitarie quasi disposte ad « otto » in corrispondenza della prima e seconda costa anteriore di destra.

Caso IX. — D. T., anni 30, d. d. c. Nulla nell'anamnesi personale remota. Da oltre venti giorni ha tosse, espettorato, elevazioni febbrili serotine (38°-39°) che rimettono con profuso sudore notturno. Entra in Clinica per questi disturbi. L'esame radiologico mostra: formazioni cavitarie sottoclaveari a sinistra con reazione perifocale a tipo bronco-pneumonico.

Caso X. — P. F. L., anni 26, d. d. c. Nulla nell'anamnesi. Inizio acuto con forti elevazioni febbrili, tosse, espettorato, rapido deperimento.

Caso X. — Formazione di caverna precoce.

Il radiogramma mostra anche in questo caso una formazione cavitaria precoce fra il margine inferiore della prima costa e quello inferiore della seconda costa di destra.

Caso XI. — B. C., anni 18. Affezione iniziata acutamente a tipo di broncopolmonite. La malata si presenta alla nostra osservazione in sedicesima giornata. Il radiogramma mostra un formazione cavitaria nella regione sottoclaveare di destra.

Caso XII. — O. I., anni 20. Si presenta alla nostra osservazione dopo un mese dall'inizio della malattia che è già stato clinicamente diagnosticata come un infiltrato sottoclaveare a tipo Assmann. È già stato iniziato il pneumotorace, come mostra il radiogramma ove si vede il lobo superiore di destra compresso e, messe in evidenza tre formazioni cavitarie fra la clavicola e la seconda costa anteriore di destra.

Caso XIII. — S. M., anni 29, d. d. c. Nell'anamnesi remota si riscontra una pleurite (probabilmente mediastinica), sofferta 3 anni prima dell'inizio della presente malattia, la quale è insorta a tipo di broncopolmonite. Il radiogramma mostra una zona di marezzatura a tipo bronco-pneumonico della base del lobo superiore di destra ed una formazione cavitaria fra seconda e quarta costa anteriore.

Caso XIV. — N. I., anni 22, sarta. Nulla nell'anamnesi remota. La malattia attuale ha avuto inizio acuto, con espettorato striato di sangue e positivo per il Koch. La malata chiede ricovero in Clinica alla decima giornata di malattia. Il radiogramma mostra un infiltrato sottoclaveare con formazione di caverna precoce. In seguito a pneumotorace terapeutico la p. fu dimessa guarita.

Caso XV. — P. N., anni 21, dattilografa. L'inizio della malattia avvenne 35 giorni prima della presa del radiogramma; in quinta giornata emoftoe scarsa che non si è più ripetuta.

Il radiogramma mostra una formazione cavitaria in corrispondenza del primo e secondo spazio intercostale di sinistra, a margini ben delimitati ed una marezzatura a tipo broncopneumonico della zona circostante la cavità stessa.

Caso XVI. — C. G., anni 18, di New-York. Ammalatasi improvvisamente durante un viaggio in Italia fu ricoverata in Clinica dopo oltre un mese di malattia. Il radiogramma mostra una grossa formazione cavitaria in corrispondenza della clavicola di sinistra, ed al disotto di questa, a partenza ilare, una grossa banda d'infiltrazione bronco-pneumonica quasi a tipo di induramento.

Caso XVII. — B. S., anni 21, operaia. Niente nell'anamnesi personale remota. Ricoverata in Clinica con diagnosi di broncopolmonite in decima giornata. L'esame radiologico mostra una formazione cavitaria a margine ispessito, notevolmente grande, in corrispondenza del lobo superiore di destra nella regione sottoclaveare.

Caso XVIII. — N. G., ballerina, anni 25. Nulla di notevole nell'anamnesi remota. Da circa quaranta giorni fu colpita da una malattia a tipo di broncopolmonite acuta, con tosse, espettorato (positivo per il Koch) ed elevazioni febbrili molto accentuate.

Il radiogramma mostra una formazione cavitaria grande con ispessimento dei margini, fra la prima e la terza costa di sinistra. Zona di broncopolmonite fra l'ilo e la cavità, e zona di broncopolmonite nel lobo superiore di destra.

Caso XIX. — G. M., anni 17, studentessa. Nulla di notevole nell'anamnesi remota. Fu ricoverata in Clinica dopo circa un mese e mezzo dall'inizio acuto e violento di una malattia a tipo bronco-pneumonico, decorsa senza alcun accenno alla guarigione. Sottoposta all'esame radiologico il radiogramma mostrò: grossa cavità a margini ispessiti compresa fra la clavicola e la terza costa anteriore sinistra. Tralci a tipo quasi fibroso che dall'ilo si dirigono verso la cavità. A destra marezzatura grossolana del lobo superiore.

Caso XX. — D. A. E., anni 28, d. d. c. Nulla nell'anamnesi. La malattia esordì in modo brusco, con emoftoe, temperatura elevata, tosse ed espettorato, che fu in seguito dimostrato positivo per il Koch. Fu ricoverata in Clinica in un periodo già avanzato di malattia, verso il quarantesimo giorno. Il radiogramma mostra due formazioni ca-

vitarie sottoclaveari a sinistra, ed una zona di infiltrazione bronco-pneumonica circostante. A destra alcune calcificazioni di antica data sparse per il campo polmonare.

In seguito fu praticato il pneumotorace terapeutico con esito favorevole durato circa due anni dopo di che si ebbe una grave riacutizzazione che dura tutt'ora.

Caso XXI. — S. L., anni 20. La p. viene all'esame radiologico ambulatoriamente per deperimento organico e piccole elevazioni febbrili serotine. Dice di aver sofferto per una forma febbrile acuta, che qualifica per influenza, circa quattro mesi prima. Nega qualsiasi altra affezione dell'apparato respiratorio.

Caso XXI. — Caverne quiescenti a tipo Laennec basali.

L'indagine radiologica mette in evidenza una grossa cavità, muta clinicamente, situata nella parte bassa del campo polmonare di destra (lobo medio). La cavità ha margini fortemente ispessiti. Inoltre si osservano ghiandole calcificate all'ilo.

Caso XXII. — T. G., anni 18, d. d. c. Quasi simile al precedente è il caso presente, soltanto che la malattia accusata come precedentemente avuta dalla paziente è una pleurite essudativa a destra il che può corrispondere a verità, dato che se ne trovano

Caso XXII. — Caverne quiescenti a tipo Laennec basali.

gli esiti in una velatura ed in una minore mobilità della base di destra. Anche in questo caso il radiogramma ha svelato una grande cavità con margini ispessiti, clinicamente muta, alla base del campo polmonare di destra.

CONCLUSIONI.

Nell'odierno periodo di sviluppo degli studii *sull'infiltrato di Assmann* regna ancora molta incertezza. Si potrà forse avere un criterio esatto quando potranno unirsi tra loro tutte le ricerche sia cliniche che radiologiche che anatomo-patologiche. Di somma importanza sarebbero queste ultime ricerche le quali potrebbero porre con molta facilità la parola decisiva nella questione; ma è ben difficile che un individuo colpito da infiltrato di Assmann deceda mentre il processo è ancora all'inizio. Le statistiche e le ricerche danno, sulla frequenza, un risultato molto maggiore di quelle radiologiche: infatti molti inizii si presentano acuti e rapidi clinicamente, tanto da far supporre la presenza di un infiltrato, ed anche noi ne abbiamo riscontrato una cinquantina di casi, in Clinica; ma ben pochi, per i motivi già esposti, sono i casi che si possono identificare veramente all'inizio, con il radiogramma.

Siamo riusciti infatti a porre in evidenza solo 11 casi nei quali ci pare che l'inizio sia veramente sottoclaveare nella fossetta del Morenheim, senza che l'apice sia precedentemente colpito. Noi però non sfioriamo neppure la questione della tecnica con la quale si debbano eseguire queste ricerche radiografiche e non possiamo assolutamente negare che forse con una tecnica più propriamente adeguata e fine, si possa riuscire a porre in evidenza, anche nei casi che a noi sembrano puri, una precedente, benchè minima, localizzazione apicale. Difatti vi è una teoria che afferma che il focolaio di Assmann sia posto in evidenza da una riacutizzazione del processo partente dall'apice precedentemente colpito; in ogni modo il decorso clinico in queste forme è ben differente dalle forme puramente apicali.

E' certo ad ogni modo che la percentuale di frequenza radiologica del focolaio di Assmann appare bassa nella nostra statistica: tuttavia va tenuto presente la difficoltà di colpire molte forme all'inizio: se si riportano al focolaio di Assmann tutte le forme più avanzate nelle quali si può arguire per i caratteri radiologici (cavità sottoclaveare, infiltrazione pericavitaria) che la lesione si è iniziata sottoapicalmente, si comprende facilmente come la percentuale possa variare. E ciò in fondo viene a coincidere *con la percentuale clinica* più alta della percentuale radiologica che appare bassa quando si tengano presenti solo le forme localizzate esclusivamente nel sott'apice pur con le dovute riserve dal punto di vista della tecnica.

RIASSUNTO.

L'A. dopo un accenno alle varie teorie della localizzazione iniziale della tbc. polmonare, si sofferma a parlare della teoria di Assmann e delle statistiche e dell'esame di 480 radiogrammi di tbc. su 5000 praticati in un quinquennio; descrive 22 casi di Assmann, venendo alla conclusione che le differenze notevoli delle varie statistiche dipendono dal fatto della impossibilità di colpire tali forme veramente all'inizio.

Roma, 1931 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier V. Ascoli, dir. e resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Febbraio 1931 - IX Num. 2

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

Contributo allo studio della linfosarcomatosi.

Capitano medico D'Alessandro dott. Raffaele, assistente militare.

Alle linfoadenie o linfadenomatosi, affezioni polimorfe dal punto di vista clinico o nosografico, oscure o per lo meno molto controverse per ciò che riguarda la loro etiopatogenesi e solo in parte conosciute per le lesioni anatomo-istologiche che le caratterizzano, nonostante il fervore di studi di molti ricercatori, appartengono il linfogranuloma maligno o morbo di Hodgkin-Sternberg ed il linfosarcoma di Kundrat-Paltauf. Sono queste affezioni relativamente frequenti, la cui differenziazione, sia fra di loro, come da altre forme morbose del sistema emolinfatico, può essere in alcuni casi particolarmente difficile. Tali difficoltà si presentano non solo nella comune pratica professionale, ma anche in ambienti in cui sono messi in opera tutti gli accorgimenti che la tecnica medica più perfetta richiede ed in cui si dispone di tutti i sussidi che il laboratorio meglio attrezzato e diretto può dare.

Ne è prova il caso in esame.

Riguarda un giovane di anni 22, celibe, di mestiere calzolaio. La madre ha avuto 13 gravidanze tutte condotte a termine, però sei figli sono morti in tenerissima età per malattie non precisabili ed uno a 26 anni per pleurite. Il p. dall'età di 7 anni ha sempre sofferto di catarro bronchiale. A 20 anni prestò servizio militare, ma per solo 4 mesi, perchè riacutizzatasi l'affezione bronchiale, fu ricoverato in Ospedale militare, donde fu dimesso dopo circa 50 giorni ed inviato in licenza e poi congedato.

Nel giugno 1929 il p. notò una piccola tumefazione, dura ed indolente, alla regione latero-cervicale S. e ronzio all'orecchio dello stesso lato; a ciò non dette importanza, anzi continuò a lavorare.

Ma nell'agosto successivo il paziente fu colto improvvisamente da febbre alta (39°-40°) senza brividi e che con lievi oscillazioni durò circa 15 giorni. Contemporaneamente la tumefazione ghiandolare aumentò notevolmente di volume, divenne dolente e dopo pochi giorni la cute soprastante si ulcerò e dette esito a discreta quantità di liquido giallastro. Cessò quindi la febbre; l'ulcerazione rapidamente guarì ed il volume della tumefazione regredì, ma non scomparve.

Nel novembre notò non solo ingrossamento della tumefazione ghiandolare S. ma ancora tumefazioni ghiandolari, dure ed indolenti alla regione latero-cervicale D. Nello stesso tempo avvertì leggero movimento febbrile (37°,2-37°,5), abbassamento della voce, dolori alla metà S. della faccia; successivamente comparvero dolori alla regione lombare, all'anca e coscia D., dolori che aumentavano, con la pressione e durante la notte; la deambulazione era non alterata ed indolente.

Il paziente non ha mai avvertito eruzione, prurito e emorragie cutanee. Nega lue e malaria; modico fumatore e bevitore.

Il 15 marzo 1930 per l'aumento continuo delle tumefazioni ghiandolari al collo, per il persistere della febbre e dei dolori, il paziente ricoverò in Clinica.

E. O. Soggetto di costituzione scheletrica regolare, con masse muscolari sufficientemente sviluppate, pannicolo adiposo in modica quantità, colorito della cute e mucose visibili roseo-pallido. Dentatura guasta; 4 molari presentano carie e tre mancano; istmo delle fauci e tonsille lievemente tumefatte ed arrossate. Nulla d'importante all'esame del torace e dell'addome, ove la palpazione sulle regioni dolenti esacerba il dolore, ma nulla fa rilevare di obbiettivo.

Apparato linfo-ghiandolare: alla regione latero-cervicale sinistra notasi una tumefazione della grandezza di un arancio, dura, indolente a superficie bernoccoluta, non aderente alla cute, nè ai tessuti circostanti; inferiormente si notano altre tumefazioni ghiandolari della grandezza di una nocciola ed aventi gli stessi caratteri della precedente.

Alla regione omonima destra notansi 6 tumefazioni ghiandolari, della grandezza di una noce, anch'esse dure, non dolenti, non aderenti nè alla cute nè reciprocamente, a superficie non regolare.

Esame del sangue: eritrociti 4.300.000, Hb. 80, V. G. 0,94; leucociti 13.000: neutrofili 71, eosinofili 3, basofili 0, linfociti 20, monociti 6.

Negativa la reazione di Wassermann, che, ripetuta dopo un mese, ha dato identico risultato.

Cutireazione tubercolinica negativa.

Esame dell'urina: tracce d'albumina, presenza di urobilina, diazoreazione negativa; nel sedimento leucociti e rari cilindri granulosi.

Esame faringoscopico: negativo.

Esame laringoscopico: ipotonia dei muscoli tensori delle due corde vocali, prevalentemente della sinistra, che rimane un po' falcata nella fonazione.

Esame radioscopico: torace: agli ili tralci e ghiandole, apici e campi pulmonari normali; bacino: schisi prima vertebra sacrale.

Il 30 marzo si enuclea una ghiandola alla regione latero-cervicale destra, molto aderente ai tessuti circostanti, della grandezza di una noce, che al taglio si mostra dura, fibrosa, senza macroscopici nuclei di caseificazione. Si pratica l'esame istologico che verrà riferito in seguito.

Le condizioni generali del paziente decadono, i dolori sono sempre molto intensi specie alla regione lombare, all'ipocondrio e coscia destra. In corrispondenza della regione inguinale destra si nota una tumefazione della grandezza di un uovo, dura, indolente, spostabile.

Si aggiunge poi tosse stizzosa con scarso espettorato giallastro vischioso.

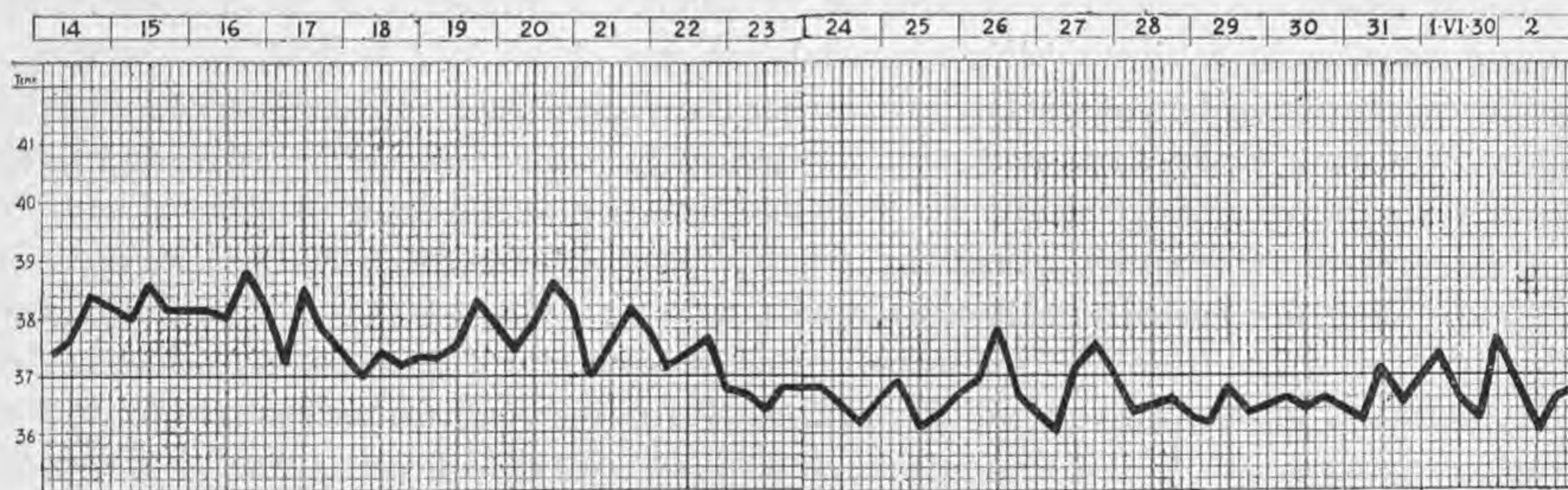
All'esame del torace si nota una zona di ipofonesi compresa tra la linea vertebrale ed una linea intermedia tra la scapolare interna e l'angolo-scapolare, in basso si limita alla base del torace, in alto alla 7ª costola; su detta zona si notano rantoli crepitanti, dei sibili e respiro leggermente soffiante; fremito V. T. indebolito.

L'esame radioscopico praticato il 5 giugno persiste negativo per il mediastino ed i campi pulmonari, solo fa rilevare compressione leggera della trachea, porzione cervicale.

L'aja di ottusità cardiaca è quasi scomparsa, perchè ricoperta da tessuto pulmonare. Si nota leggero ingrandimento della milza che si palpa solo nell'inspirazione. Il fegato deborda un dito dall'arco costale.

Continua progressivo decadimento della nutrizione e della sanguificazione; il paziente non può più lasciare il letto per la grave debolezza.

Esame del sangue: eritrociti 2.500.000; leucociti 25.000; emoglobina 0,40, leucociti neutrofili 77, eosinofili 4, linfociti 12, monociti 5, metamielociti 2.

In corrispondenza della regione glutea S. si nota altra tumefazione della grandezza di un uovo di piccione, dura, aderente alla squama dell'osso iliaco; non aderisce alla cute soprastante, che è integra. Le tumefazioni cervicali aumentano di volume. Il paziente accusa disfagia.

L'esame della faringe e laringe fa rilevare: ulcerazioni sulla lingua e sulla parete posteriore faringea. Anche il vestibolo laringeo, l'epiglottide e le aritenoidi presentano ulcerazioni a piccole zone, che sono ricoperte da secrezione vischiosa, aderente a tipo muco-purulento.

L'epiglottide è infiltrata ed abbassata tanto che non si possono vedere le corde vocali.

Si pratica l'escissione di una ghiandola alla regione latero-cervicale S. la quale è molto aderente ai tessuti circostanti; al taglio presenta gli stessi caratteri macroscopici della precedente.

L'esame istologico verrà riferito in seguito.

Il decadimento generale è sempre progressivo, i dolori alla regione lombare ed ipocondriaca destra sempre molto intensi, tanto che si è costretti a somministrazione generosa di ipnotici. Le tumefazioni ghiandolari al collo, specie a sinistra, hanno acquistato speciale carattere d'aggressività, invadendo anche la regione nucale.

Il decorso della temperatura è stato molto irregolare, non si sono avuti mai forti rialzi termici; periodi febbrili (38°-38°,5) alternati a periodi subfebbrili ed anche apirettici; questi ultimi però di durata non superiore a 2-3 giorni. In questi ultimi giorni, però, la febbre è stata continua, raggiungendo un massimo di 39°,3. (Vedi grafica).

Riassumendo: i dati più salienti che offre il caso in esame sono: nell'anamnesi un'affezione catarrale cronica delle vie bronchiali; nell'E. O. delle tumefazioni ghiandolari con gli speciali caratteri sopra descritti e che, iniziatesi in una sola regione, si sono presentate poi anche in altre sedi, determinando disturbi funzionali e dolorifici. Esse in primo tempo hanno avuto un andamento alquanto lento, ma poi hanno assunto un decorso più rapido e si sono accompagnate a cospicuo decadimento della nutrizione e sanguificazione.

Dovrà anche la nostra attenzione essere richiamata sul reperto ematologico e lo speciale decorso della curva termica.

Dalla disamina e critica obiettiva di questi elementi si cercherà di pervenire ad un giudizio diagnostico che nel caso in oggetto non è privo di difficoltà, in quanto ci si trova in uno dei capitoli ancora oscuri e controversi della patologia e della anatomia patologica.

Allo scopo di semplificare il problema diagnostico credo opportuno circoscriverlo e quindi cominciare coll'eliminare nel caso in esame una lesione glandolare di natura sifilitica e tubercolare.

I granulomi sifilitici e linfomatosi sifilitiche terziarie non raggiungono mai dimensioni così cospicue, ma quelle di una noce avellana, sono dolenti alla pressione e talvolta spontaneamente, specie di notte, vanno incontro spesso a rammollimento, aderenze con la cute e quindi ulcerazione. La milza è molto ingrandita, parimenti il fegato è ingrandito e dolente. Per lo più manca la febbre. All'esame del sangue si ha per lo più monocitosi. A ciò aggiungasi la reazione di Wassermann positiva, che nel nostro caso, due volte praticata, due volte è risultata negativa completa. Infine anche la anamnesi nel nostro infermo è assolutamente muta per la lue.

Il granuloma tubercolare, o forma pseudoleucemica della tubercolosi secondo Bozzolo, ha di caratteristico che solo in primo tempo le tumefazioni ghiandolari sono libere e spostabili, poi si saldano fra di loro, aderiscono alla pelle e presentano zone di rammollimento, quindi ulcerazione della cute e formazione di fistole; talora diventano dure, sclerotiche e si rimpiccioliscono.

L'esame del sangue mostra spiccata linfocitosi. Coesistono quasi sempre focolari di tubercolosi in altri organi, che nel soggetto in esame non si rilevano. A questo contraddice pure, per quel che può valere in un soggetto di 22 anni, la cutireazione tubercolinica negativa.

In proposito, però, è opportuno ricordare che talora la diagnosi differenziale può essere particolarmente difficile. Ne è prova il caso riferito dal Ceconi in cui la malattia per il suo decorso, per il carattere dei linfomi, per il modo di progredire tumultuoso rendeva molto più probabile la diagnosi di linfogranuloma maligno. Tale giudizio però l'ulteriore decorso

della malattia obbligò a mutare in quello di linfogranuloma tubercolare, che venne poi confermato dal reperto anatomo-patologico.

Se d'altra parte nel nostro infermo all'esame del sangue avessimo trovato notevole aumento dei leucociti con alterazioni qualitative di questi sia a carico dei linfociti o dei mielociti, la diagnosi di leucemia o linfatica o mieloide poteva essere messa e con buoni argomenti sostenuta.

Ma contro tale diagnosi sta sia il reperto ematologico, sia i caratteri delle tumefazioni ghiandolari. Queste nella leucemia compaiono quasi contemporaneamente, la loro consistenza non è mai dura e non raggiunge mai il volume di quelle constatate nel caso in esame.

Inoltre la milza nella leucemia raggiunge sempre un volume notevole ed in ogni caso sempre maggiore di quello che presenta nel nostro infermo. Quindi non leucemia.

Ma vi sono stati morbosi in cui all'iperplasia dei tessuti linfatici non si accompagna alterazione rimarchevole della formula del sangue. Questi stati il Cohnheim nel 1865 denominò pseudoleucemie in cui il Reux successivamente comprese « il gruppo d'affezioni interessanti in tutto o in parte il sistema emopoietico, che realizza l'aspetto clinico della leucemia, ma che non offre modificazioni leucemiche del sangue ». Osserva però il Clerc contro tale denominazione che in tal modo questo capitolo della patologia del sangue, già di per sè stesso confuso, diverrebbe ancora più oscuro, in quanto forme molto disparate verrebbero ad essere comprese fra le pseudoleucemie.

Propone, quindi che, allo stato attuale delle nostre conoscenze ematologiche, al termine pseudoleucemia, venga sostituito quello di linfadenia aleucemica, meno improprio e meno oscuro.

Evidentemente in questo capitolo dell'emopatologia la ridda crescente delle denominazioni, indice della non ancora perfetta conoscenza e quindi sistemazione delle forme morbose non rende molto agevole l'orientamento, e mentre alcuni autori vogliono senz'altro soppressa la denominazione di pseudoleucemia, altri pensano che, sfrondata della linfoadenosi aleucemica, del granuloma tubercolare e luetico e del linfosarcoma, può il nome di pseudoleucemia restare per il linfogranuloma di Hodgkin. Altri ancora (Zypkin) giunge persino ad affermare che questo gruppo di malattie dell'apparato emopoietico non rappresenta che reazioni successive di diversi elementi cellulari ad un unico agente patogeno.

In ogni modo acctando la denominazione di linfoadenia, di essa possiamo distinguere due forme. Una forma tipica in cui anatomo-patologicamente le tumefazioni ghiandolari si presentano rossastre o lardacee di aspetto uniforme, pastose e talvolta un po' dure, secche al taglio e che non si rammolliscono, nè suppurano; le ghiandole sono nettamente distinte fra loro; l'esame istologico permette di suddividere in: linfomi e linfocitomi, in cui su una massa omogenea si nota scarso reticolo, nelle cui maglie sono ammucchiati numerosi linfociti, tra cui alcuni linfoblasti; mielomi in cui notasi un'infiltrazione uniforme di tessuto mieloide; leucoblastomi caratterizzati da grosse cellule linfoidi, basofili, primordiali.

L'altra forma, atipica, caratterizzata da tessuto neoformato, nelle grandi linee simile al tessuto emopoietico, ma nettamente modificato, e non ri-

cordando che molto lontanamente il tessuto normale originario. Essa comprende la linfogranulomatosi maligna e M. di Hodgkin e la linfosarcomatosi di Kundrat-Paltauf. Ciò premesso, valutando i dati forniti dal nostro infermo, è ormai tempo di ingegnarci per arrivare ad un giudizio diagnostico.

Nell'esame dei dati clinici dobbiamo considerare il modo d'insorgere e propagarsi ed i caratteri delle tumefazioni ghiandolari, il reperto ematologico, il modo di comportarsi della milza e del fegato, i fenomeni faringolaringei, le manifestazioni cutanee, la curva termica, le modificazioni dello stato generale. Le tumefazioni ghiandolari, insorte prima nella regione latero-cervicale sinistra, si sono poi manifestate alla regione omonima destra, hanno avuto un decorso prima lento poi rapido; dapprima nettamente distinte fra di loro, si sono poi conglomerate e specie a sinistra hanno assunto un carattere specialmente infiltrativo, invadente, aggressivo, tanto da estendersi verso la nuca e con grave compromissione dello stato generale. Sono rimaste sempre dure e non dolenti; integra la cute soprastante.

Si sono avute altre tumefazioni ghiandolari: una all'inguine destro con fenomeni dolorifici all'arto inferiore e l'altra in corrispondenza della squama dell'osso iliaco. A carico di una tumefazione ghiandolare comprimente tronchi nervosi all'uscita dai forami di coniugazione non percepibile con l'esame diretto nè radiologico, per quanto ripetutamente praticato, devono mettersi i gravi fenomeni dolorifici localizzati all'ipocondrio e regione lombare destra e che hanno resa necessaria la somministrazione generosa di ipnotici.

Il reperto ematologico fa rilevare leucocitosi con marcata polinucleosi neutrofila, lieve eosinofilia, linfocitopenia, diminuzione di eritrociti, prima lieve poi abbastanza cospicua. La milza ed il fegato hanno scarsamente partecipato al quadro morboso.

Un primo esame del faringe praticato pochi giorni dopo il ricovero è risultato negativo, ma un secondo esame, dopo circa due mesi, quando cioè la malattia aveva preso marcia più rapida, ha fatto rilevare: fenomeni infiltrativi ed ulcerativi gravi a carico della mucosa faringea e laringea e della lingua con importanti disturbi funzionali.

Del tutto assenti sono state nel nostro caso le manifestazioni cutanee: dall'inizio della malattia ad oggi, il paziente non ha mai accusato prurito, nè ha presentato mai esantema ed altra lesione a carico della cute.

Nessuna caratteristica ha presentato la curva termica: oscillazioni irregolari con elevazioni poco marcate, eccetto negli ultimi giorni in cui si sono avute elevazioni accentuate e ciò in rapporto alla più rapida evoluzione delle tumefazioni ghiandolari ed ai fenomeni laringo-faringei.

Non si è osservata la curva termica ondulante esattamente descritta nella linfogranulomatosi da Cardarelli prima e da Pel ed Ebstein poi e designata col nome di febbre ricorrente cronica.

Lo stato generale, mentre per parecchio tempo si è mantenuto in condizioni discrete, tanto che il paziente per circa cinque mesi ha potuto accudire alle sue occupazioni, e nei primi mesi di ricovero non ha avuto bisogno di speciale assistenza, è andato poi rapidamente e notevolmente decadendo.

Su questa serie di dati clinici il giudizio diagnostico oscilla tra due forme morbose molto affini: il linfogranuloma maligno ed il linfosarcoma di Kundrat-Paltauf. Mentre il reperto ematologico, le metastasi all'inguine ed all'osso iliaco, il primo periodo del decorso della malattia, possono far pensare al linfogranuloma, dall'altra parte la marcia rapidamente invadente ed infiltrativa delle tumefazioni ghiandolari al collo nell'ultimo periodo, la nessuna compartecipazione della milza e del fegato, l'assenza dei fenomeni cutanei, il rapido e grave decadimento generale depongono più per il linfosarcoma. La curva termica non è quella caratteristica descritta per il linfogranuloma, ma sono stati descritti casi in cui la curva termica ha avuto decorso irregolare; analogamente, mentre si trova notato che il linfosarcoma decorre ordinariamente apirettico, sono però citati casi in cui la malattia è decorsa con febbre ad andamento irregolare.

Come conclusione delle osservazioni cliniche il giudizio diagnostico si orienta naturalmente verso la linfosarcomatosi, trovando in favore di questa un maggior numero di dati clinici. Resta però sempre un giudizio di maggiore probabilità, in quanto sono descritti casi in cui fenomeni generalmente riconosciuti come caratteristici della linfosarcomatosi sono stati osservati nella linfogranulomatosi e viceversa.

Tutti gli autori d'altronde che si sono occupati dell'argomento hanno messo in rilievo tale difficoltà.

Il compianto prof. Moreschi nel Congresso di Medicina interna del 1920 in Roma affermava che la diagnosi clinica in queste forme morbose è generalmente ardua.

Così pure lo Ziegler ha asserito « che la diagnosi di linfosarcomatosi offre in certi casi rilevanti difficoltà e che è possibile lo scambio con linfogranulomi genuini ». Recentemente anche Dalla Volta e Patrizi notano a proposito della linfosarcomatosi che queste sindromi di tipo pseudoleucemico possono più di ogni altra simulare il M. di Hodgkin; ed il Trenti nella sua monografia sul granuloma maligno afferma che « può talvolta la diagnosi differenziale essere particolarmente ardua, sicchè è necessario ricorrere all'esame istologico di una ghiandola ».

Esaminiamo quindi i reperti istologi delle 2 biopsie per trarre, se possibile, da essi gli elementi per un giudizio diagnostico definitivo.

Riferisco i due esami dovuti alla cortesia del chiarissimo prof. Dionisi, che vivamente ringrazio.

1ª Biopsia. — Reperto istologico ghiandola latero-cervicale destra (biopsia). Si distinguono due parti, una costituita da connettivo fibroso ricco di fibrille connettivali con sostanza fondamentale solcata da vasi di vario calibro che dimostrano tutti o quasi tutti infiltrati periferici.

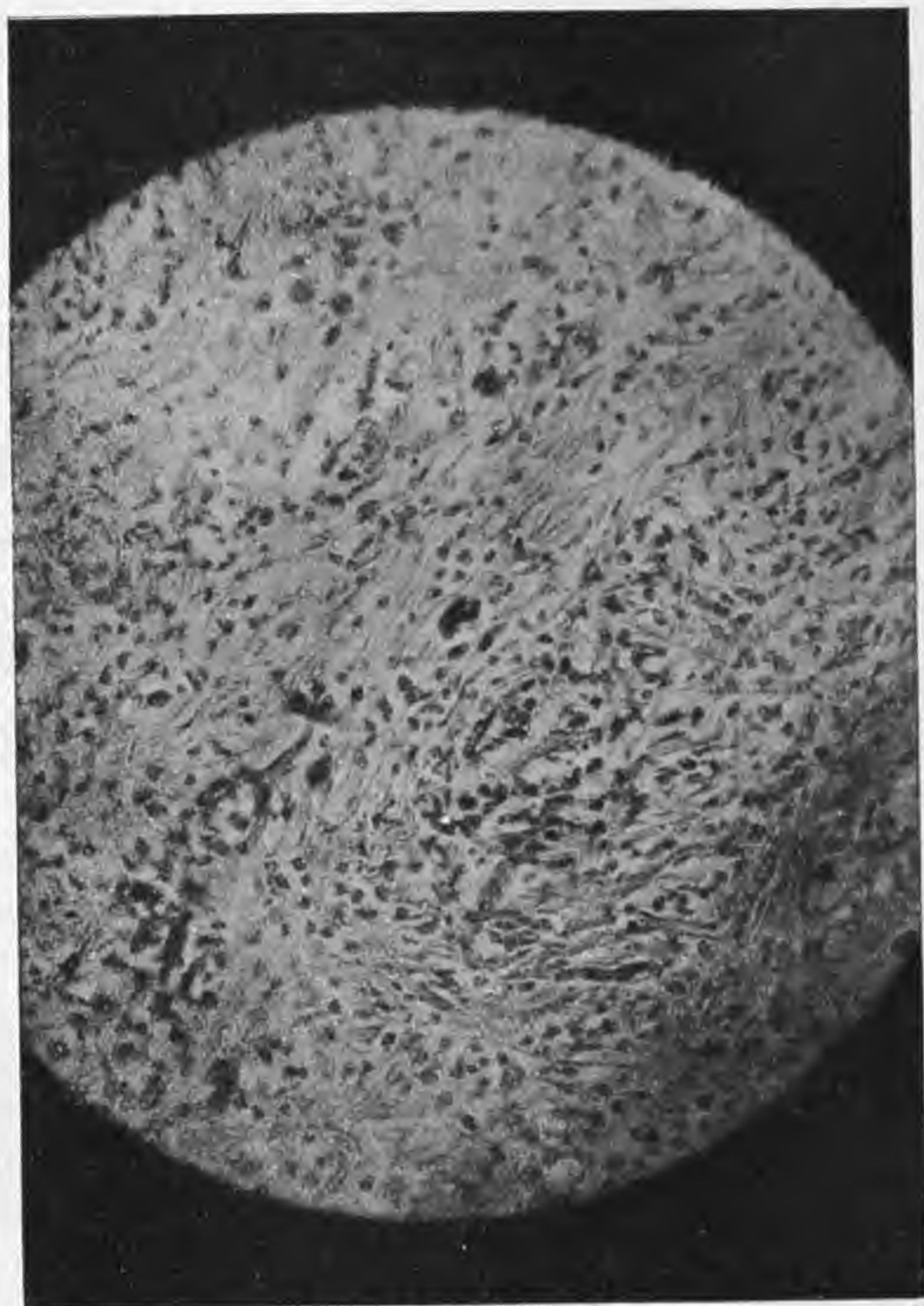
L'altra costituita da accumuli nodulari di elementi diversi aggregati sia alla superficie sotto la capsula, sia nel centro della glandola.

Tali noduli constano di elementi diversi disposti in uno stroma costituito da fasci di tessuto connettivo con numerose cellule fusate. Tali elementi sono in parte leucociti a nuclei polimorfo, in parte linfociti, in parte elementi del reticolo.

Molti di essi sono trasformati in cellule fusate.

Non si rinvengono figure cariocinetiche, in alcuni tratti sono conservati i seni intermediari con endotelio rigonfio, talvolta necrotico: in modo che si può dire che in molti tratti la struttura della midollare della ghiandola linfatica è conservata.

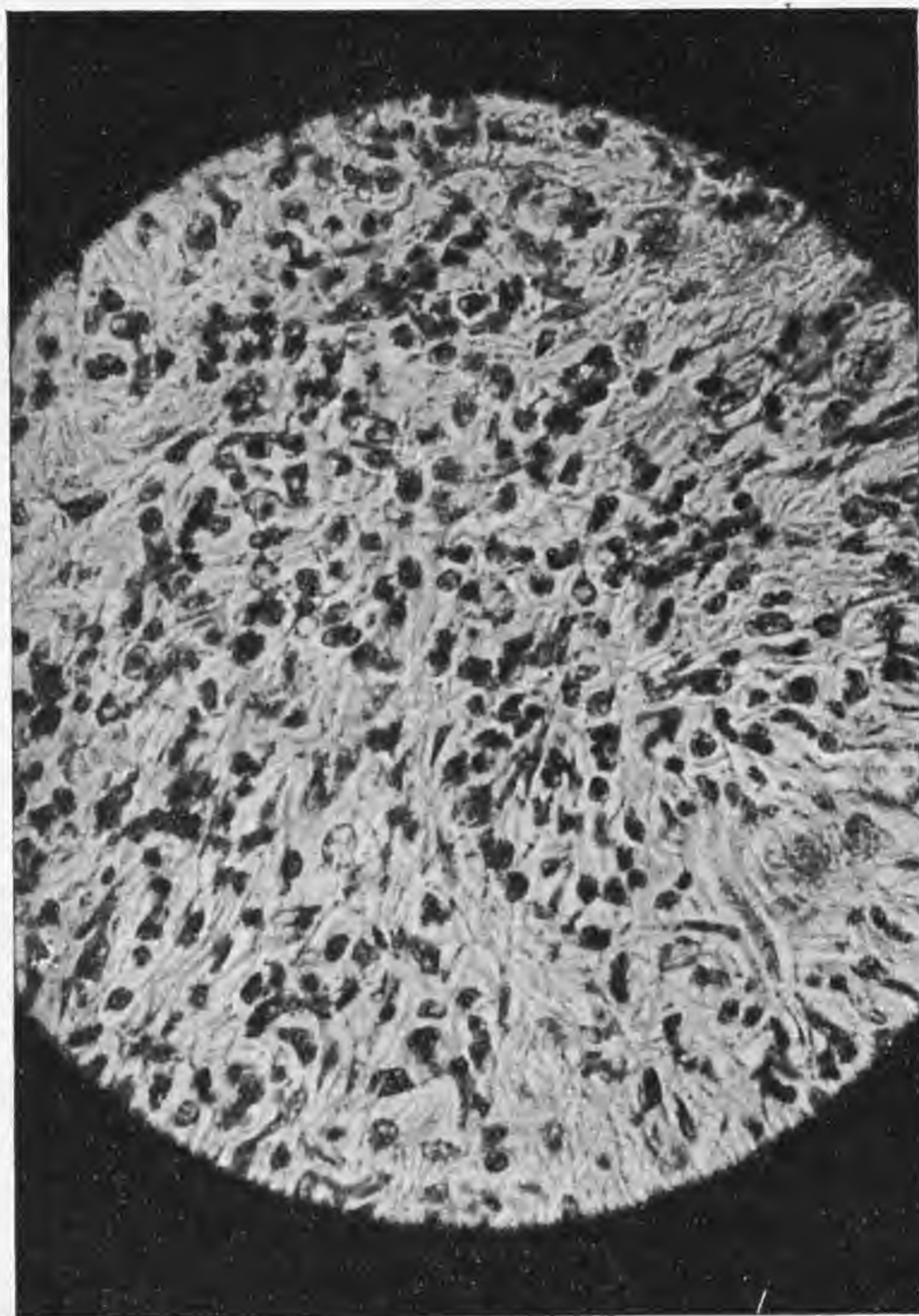
In altri tratti i cordoni intermediari sono sostituiti da tessuto connettivo fibroblastico ed i seni sono ancora conservati e si presentano con endotelio desquamato.

Non si rinvengono mai cellule di Sternberg del tipo megacariocitico, non eosinofili nè cellule giganti. Dunque si tratta di una linfadenite fibrosa senza alcuna caratteristica di linfogranulomatosi, nè di linfoblastoma.

1ª Biopsia. — Microf. Zeiss-Focu, Ob. 40.

In appoggio a questo concetto è il fatto che la capsula glandolare in massima parte è conservata e non dimostra speciale infiltrazione degli elementi linfoidi.

2ª Biopsia. — *Esame microscopico*. — Capsula glandolare notevolmente ispessita, non si riscontra traccia di grasso. Tessuto glandolare completamente sostituito da un tessuto a sottili fibrille nel quale si rinvengono numerosi elementi cellulari a nucleo fusato, ovoidale e rotondeggiante. Nel tessuto connettivo fibrillare decorrono numerosi capillari sanguigni ampi. Si riconoscono benissimo a tale livello la sezione del seno marginale con endotelio rigonfio. In qualche tratto si trovano delle fessure che contengono corpi come dell'apparenza di mastodontiche filarie degenerate che sono dovute ad artifizio di preparazione. In alcuni tratti gli elementi cellulari si addensano e la rete fibrillare risulta di fibre più compatte. Gli elementi cellulari cambiano di forma e di grandezza: di forma dalla rotondeggiante alla poligonale, di grandezza da quella di un piccolo linfocito a quella di un elemento del reticolo, di un fibroblasto ad un fibrocito.

Si rinvengono anche leucociti a nucleo polimorfo. In altri tratti infine la struttura diventa alveolare e negli alveoli sono contenuti elementi diversi di grandezza e di

forma, nonchè per la qualità del nucleo ricchissimo di cromatina e sproporzionatamente grande rispetto al citoplasma. Il giudizio deve avere base fondamentale sulla modificazione completa della struttura glandolare di cui si può dire non si conserva traccia nella sezione, essendo essa completamente sostituita da un tessuto che ha le seguenti caratteristiche:

2ª Biopsia. — Microf. Zeiss-Focu, Ob. 40.

1) formazione connettivale fibrosa collagene in apparenza e talvolta dell'aspetto del reticolo fibrillare, che si può considerare come porzione stromatica;

2) elementi polimorfi contenuti in alveoli o aggruppati nello stroma di natura imprecisabile.

Si tratta di un processo flogistico oppure di un tumore?

Tale questione è posta quando si praticano biopsie durante il decorso di un'affezione ghiandolare con note non molto spiccate, in modo da autorizzare alla sistemazione della malattia in uno dei gruppi noti e che hanno imprecisi limiti di distinzione.

Naturalmente il risultato della biopsia deve essere messo in rapporto col decorso clinico e non è raro che un primo giudizio possa essere notevolmente modificato da eventuali cambiamenti nella struttura dei frammenti istologicamente esaminati.

Il decorso clinico del caso in studio, già dettagliatamente sopra esaminato; cioè il modo d'iniziarsi e di progredire dell'affezione ghiandolare, l'andamento della curva termica, il progressivo decadimento generale, il reperto dell'esame del sangue, la scarsa compartecipazione della milza al processo morboso spinsero alla prima biopsia, dopo 15 giorni di degenza del paziente in clinica.

In essa le note istologiche predominanti furono quelle di una linfoadenite cronica senza alcuna nota caratteristica nè di linfogranulomatosi, nè di linfoblastomatosi, nè di linfosarcomatosi, nè di linfoepiteliomatosi, come può rilevarsi dal reperto sopra riportato. Col progredire della malattia si notò che le tumefazioni ghiandolari al collo acquistavano in modo cospicuo carattere invadente ed aggressivo, con rapido e grave decadimento dello stato generale, la malattia mostrava note evidenti di malignità; si addivenne allora, a due mesi e mezzo dalla prima, alla 2ª biopsia, di cui già sopra è stato riportato il reperto.

La differenza fra la prima e la seconda biopsia è costituita dalla constatazione nel reperto di quest'ultima di un polimorfismo spiccato di elementi del tipo linfoide e dalla loro disposizione in alveoli connettivali, con abolizione completa della struttura glandolare. L'ispessimento della capsula costituisce una lesione accessoria di lieve interesse.

Col criterio istologico puro si è condotti a porre la diagnosi di linfosarcomatosi nel senso più moderno della parola (Ghon) cioè di una neoformazione in cui parenchina e stroma sono probabilmente in dipendenza fra di loro, di guisa che dagli elementi stessi linfoidi si formano gli elementi dello stroma reticolare che subisce eventuale modificazione in connettivo collagene.

Si è confortati in quest'ipotesi dalla possibilità avuta di escludere nelle due biopsie ogni elemento specifico della linfogranulomatosi (mancanza di cellule di Sternberg, di eosinofili) come pure di granulomi di etiologia nota.

La evoluzione dello stroma verso il connettivo fibroso, è, com'è noto, proprio del linfosarcoma, ed è questa una delle caratteristiche essenziali che lo distingue dal linfoblastoma. La diversa consistenza quindi del tessuto che, da molle e lasso in alcuni punti, diventa compatto e fibroso in altri con cellule grosse e polinucleate dipende non da processi differenti, ma dalla diversa età del medesimo processo. Un carattere importante è costituito dalla diffusione del tumore: com'è noto a differenza del sarcoma, la diffusione del linfosarcoma è, per adoperare l'espressione del Kaufmann, condizionata, cioè non si ha mai distruzione di tessuti in cui si sviluppa ma infiltrazione e gli elementi di essi sono conservati oppure si atrofizzano per compressione; mentre quella del sarcoma ha carattere infiltrativo e distruttivo accentuatissimo. Nel caso in esame la diffusione non è stata certo molto estesa, invece si sono avute nuove localizzazioni simmetriche ed a distanza, che è più facile considerare come autoctone che metastatiche.

La mancanza del tumore di milza è un dato di fatto che ci allontana dalla leucemia, pseudoleucemia, nonchè dal linfogranuloma di Hodgkin.

Nel caso in esame si esclude un processo sarcomatoso, il che a volte è molto difficile, oltre che per il diverso modo di diffusione dei 2 processi come ho innanzi accennato, anche perchè, come il Dionisi mette in rilievo, « nel linfosarcoma di Kundrat, malgrado l'atipia delle cellule e del reticolo,

la struttura simile alla linfatica è sempre riconoscibile; nel sarcoma delle ghiandole linfatiche a cellule rotonde invece manca il carattere del tessuto linfoadenoide, un reticolo non è presente ed i tumori offrono la stessa struttura che in altra localizzazione ».

Infine un sarcoma primitivo delle ghiandole linfatiche è assai raro.

Concludendo, mentre nell'infermo in oggetto il solo esame clinico non permette un giudizio diagnostico sicuro, l'esame istologico pur portando un importante contributo alla soluzione del problema, non è però decisivo.

Solo dalla valutazione parallela di tutti i dati dell'esame clinico e dei risultati dell'esame istologico è scaturito il giudizio diagnostico sicuro.

Come nelle altre emopatie produttive, cui si appartiene il linfosarcoma di Kundrat-Paltauf, oscura è l'etiologia e la patogenesi, non sempre chiaro è il quadro clinico, non sempre decise sono le lesioni anatomo-patologiche.

Conseguenza di ciò è la scarsa e nessuna efficacia di una terapia. Il paziente nessun beneficio ha avuto dalla radioterapia praticata; le lesioni ghiandolari hanno continuato il loro corso fatalmente progressivo con ritmo accelerato in questi ultimi tempi e con cospicua compromissione dello stato generale, sì da far prevedere a breve scadenza l'esito letale.

RIASSUNTO.

L'A. illustra un caso di linfosarcomatosi di Kundrat-Paltauf, in cui il decorso clinico, abbastanza atipico, rende particolarmente difficile il giudizio diagnostico. Il reperto istologico di 2 biopsie pur portando un utile contributo, non è però conclusivo.

Solo dalla valutazione parallela dei dati dell'esame clinico ed istologico scaturisce sicuro il giudizio diagnostico.

BIBLIOGRAFIA.

CECONI A. *Linfogranuloma. (Pseudoleucemia granulomatosa).* Min Med., 1926, pag. 89.

DALLA VOLTA A. e PATRIZI C. *Linfogranulomatosi maligna.* Ed. Vallardi, Milano, 1929.

DIONISI A. *Lezioni di Anatomia patologica del sangue.* Roma, 1926-27.

FOÀ P. *Anatomia patologica speciale.* Vol. I: *Sangue ed organi ematopoietici.* Utet, 1921.

GALDI F. *Linfogranuloma maligno e linfosarcoma.* Rif. Med., 1928, pag. 73.

GHIRON M. *Le malattie del sangue.* Ed. Pozzi. Roma, 1928.

KAUFMANN. *Trattato di Anatomia patologica speciale.* Parte I. Ed. Vallardi, Milano, 1929.

KRAUS-BRUGSCH. *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten.* Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien. Nei volumi 3-8 e II Suppl. sono contenute le 3 seguenti monografie:

F. PICK. *Intrathoracische Tumour,* 1924.

K. ZIEGLER. *Granulierende Pseudoleukämien des lymphatischen Apparates nlk. Morbus Mikulicz,* 1920.

P. SCHMIDT-WEYLAND. *Die Lymphogranulomatose,* 1928.

MASSOBRIO E. *Sopra un caso di linfogranuloma maligno con infiltrazione secondaria ed ulcerazione della cute.* Min. Med., 1929, pag. 37.

MORESCHI C. e FERRATA A. *La linfogranulomatosi maligna.* Relazione al XXVI Congresso di Medicina Interna. Roma, 1920.

ROGER-WIDAL, TEISSIER. *Nouveau Traité de Médecine.* Fasc. IX: *Affections du sang et des organes hématopoïétiques.* Ed. Masson et C.ie. Paris, 1927.

TRENTI E. *Il granuloma maligno.* Ed. Pozzi. Roma, 1925.

VATTUONE. *Contributo allo studio della linfogranulomatosi maligna.* Min. Med., 1925, pag. 932.

ZYPKIN S. M. *Pseudoleukämie, Lymphosarkomatose, Lymphogranulomatose und ihre gegenseitigen Beziehungen.* Klinische Wochenschr., 1926, S. 1925.

II.

Istituto di Patologia Speciale Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. A. Zeri

Contributo clinico ed anatomopatologico allo studio della cancrocirrosi

per il dott. Vittorio Serra, assistente.

Lo studio di alcuni casi di cancrocirrosi del fegato, due dei quali del nostro Istituto, mi ha permesso di raccogliere dati, forse non del tutto privi di interesse, in rapporto ai tanto discussi problemi di diagnostica e di patogenesi di questa forma morbosa; ed io mi propongo di esporli e di analizzarli qui appresso, come modesto contributo di osservazione e di critica.

Caso I. — D. L. Antonio, anni 56, carrettiere: nell'anamnesi famigliare si nota una predisposizione ereditaria al cancro: un fratello è morto di cancro al fegato ed un altro di cancro allo stomaco.

Nulla di notevole nell'anamnesi personale sino all'età di 42 anni, allorchè contrasse lues che venne insufficientemente curata. A 43 anni fu colpito da una sciatica di natura sifilitica; la R. W. risultò positiva completa.

Fortissimo bevitore, il nostro paz. è giunto a bere 14 litri di vino al giorno.

Verso la cinquantina il suo benessere ha cominciato ad essere interrotto da crisi dolorose, a intervalli irregolari e piuttosto lunghi; i dolori avevano sede epigastrica ed epatica, con tendenza a diffondersi a tutto l'addome e ad irradiarsi verso la spalla destra; si accompagnavano talora a vomito.

In questi ultimi tempi gli intervalli di benessere sono andati abbreviandosi e alle crisi dolorose si è venuta sostituendo una dolenzia quasi continua, non accompagnata nè da vomito nè da febbre. L'addome si è andato lentamente ingrossando in contrasto col dimagramento spiccato delle altre parti del corpo; le sclere sono divenute subitteriche e le estremità inferiori un po' edematose. Richiamato dalla costatazione del peggioramento alla necessità di una cura, ha fatto ancora una volta appello (nell'agosto 1929), alle iniezioni di Neosalvarsan, ma senza ottenerne alcun giovamento.

Il 23-X-1929-VIII entra nel nostro Istituto.

Al suo ingresso, le condizioni generali sono soddisfacenti; il meteorismo addominale lo obbliga ad un decubito supino, col tronco semieretto; la cute presenta una colorazione bruno pallida con una tonalità giallastra, più evidente sulle sclere; gli arti inferiori sono leggermente edematosi; il pannicolo adiposo è scarso e la musculatura ipotrofica.

Il polso è ritmico, uguale, ipoteso; la frequenza 72.

Atti respiratori: 18.

Il torace è scarno, svasato alle basi; le basi polmonari sono rialzate a tre dita dall'angolo della scapola; null'altro di notevole.

L'aia cardiaca è nei limiti fisiologici; si ascolta un soffio mesosistolico su tutti i focolai.

Segni evidenti di arteriosclerosi periferica.

Dilatazioni varicose delle vene degli arti inferiori.

L'addome è globoso, aumentato di volume, specie in corrispondenza dell'ipocondrio destro e della regione epigastrica.

Cicatrice ombellicale pianeggiante.

È visibile un reticolo venoso costituito da molteplici tronchi sottili che, dalla regione ombellicale, su per l'epigastrio, raggiungono la base del torace, anteriormente. Altro reticolo venoso è chiaramente percepibile nei quadranti addominali inferiori e sui fianchi; sul dorso, nel decubito seduto, si apprezza uno sviluppo di venule tegumentarie nella parte alta delle due regioni lombari. La direzione della corrente sanguigna è nel senso dal basso in alto nelle vene epigastriche e in quelle dorsali, invece è dall'alto in basso nelle vene dei fianchi e dei quadranti inferiori.

L'addome è poco trattabile, indolente.

Nella parte più declive del fianco sin. lieve subottusità che si accresce nel decubito sin. e si schiarisce in quello destro.

Fegato notevolmente ingrandito; il bordo della grande ala decorre press'a poco a livello della linea ombellicale trasversa; quello della piccola ala si palpa 5 cm. al disopra dell'ombellico sulla xifo-ombellicale e, con decorso curvilineo a convessità inferiore, raggiunge l'ipocondrio sinistro sulla emiclaveare prolungata. In alto il margine superiore del fegato giunge, sulla medio-sternale alla base dell'appendice xifoide, sull'emiclaveare al margine inferiore della V costa, sull'ascellare media al bordo superiore della VII.

Per quanto la poca trattabilità delle pareti disturbi la palpazione, si apprezza nettamente il notevole aumento di consistenza del parenchima epatico, e le irregolarità del bordo e della superficie.

Il bordo è infatti deformato dalla presenza di varii solchi, il più evidente dei quali corrisponde all'emiclaveare destra prolungata; e la superficie, specialmente quella della piccola ala, è irregolare e ineguale per la presenza di molteplici rilevatezze grossolane.

La pressione sulla piccola ala suscita modica dolenzia.

Il fegato è ampiamente spostabile *in toto* con gli atti respiratorii.

La milza si palpa con difficoltà a due dita dall'arco, di consistenza aumentata, indolente; in alto giunge all'VIII costa sull'ascellare media.

Lo stomaco è mal delimitabile.

Nulla di notevole a carico dell'apparato uro-genitale.

Nulla a carico delle glandole a secrezione interna.

Riflessi rotulei e achillei presenti ma torpidissimi.

Nelle urine tracce di albumina e di urobilina, nel sedimento scarsi leucociti e masse amorfe di urati.

Nel sangue, il quadro di un modica anemia a tipo secondario.

Azotemia 0,73 %.

Reaz. Wassermann negativa.

In queste condizioni il paz. inizia la sua degenza nel nostro Istituto, degenza lunga e penosa, che io riferirò per somme linee, tralasciando ogni particolare men che necessario, e limitandomi solo all'esposizione di quelle manifestazioni che sono fondamentali per la comprensione del processo morboso.

Malgrado la negatività della Wassermann, il paz. è sottoposto ad una cura antiluetica blanda (frizioni di mercurio e joduro di potassio per bocca).

Intanto l'ostinato meteorismo addominale reca grave molestia all'infermo che si lamenta spesso di dolori vaghi diffusi a tutto l'addome, di senso di oppressione e di affanno.

Verso la fine di ottobre è chiaramente dimostrabile la presenza di un versamento addominale e la puntura esplorativa dimostra trattarsi di un liquido citrino, torbido a Rivalta negativa e a basso peso specifico.

Col passar dei giorni la diuresi si fa scarsa, l'affanno aumenta, il turgore e la tensione delle pareti addominali si accentuano: il subittero deciso e il ripetersi di frequenti modiche epistassi tradiscono la sofferenza epatica.

Si decide di svuotare l'addome e si inizia così, il 17-XI la serie della paracentesi, estraendo circa 7500 cc. di liquido rosso-vinoso; a Rivalta negativa, con peso sp. 1012, 4 % di albumina e nel sedimento, abbondante numero di emazie e di leucociti polinucleati.

Approfittando della rilassatezza delle pareti, si pratica un nuovo esame completo degli organi ipocondriaci: nella regione epigastrica, si disegnano sotto la cute due spor-

genze rotondeggianti, modicamente prominenti, del diametro di circa 5 cm., che si spostano nettamente con gli atti respiratorii.

Il bordo inferiore del fegato si percepisce, duro, arrotondato, alquanto irregolare nella sua conformazione a 5 dita dall'arco costale in corrispondenza dell'emiclaveare, a 6 dita dall'appendice xifoide sulla xifo-ombellicale: di qui, il margine del fegato, dopo aver disegnato una linea a convessità infero-esterna si continua sotto l'ipocondrio a livello dell'emiclaveare sin. prolungata; il margine superiore del fegato giunge sulla mediosternale alla base dell'appendice xifoide, sull'emiclaveare alla V costa, sull'ascellare media alla VI costa.

La superficie del fegato accessibile alla palpazione appare notevolmente aumentata di consistenza, e ineguale per la presenza di due tumefazioni pianeggianti, che corrispondono a quelle già descritte nell'ispezione; esse deformano la piccola ala e sono separate da un solco che si percepisce all'incirca sul prolungamento della parasternale destra. Non si palpano sfregamenti. La palpazione suscita modica dolenzia. La milza si palpa in basso a tre dita dall'arco costale, di consistenza aumentata, indolente; in alto giunge alla VIII costa sull'ascellare media.

Da allora sino all'epoca della sua morte, tutta la storia clinica del nostro infermo si riassume in una serie di paracentesi, praticate dapprima a grandi intervalli, poi sempre più spesso, perchè imposte dalla necessità di dare un sollievo, per quanto temporaneo e non del tutto innocuo, al malato, il quale, come è solito avvenire in questi casi, le va esigendo con ansia sempre maggiore, sapendo che solo da esse potrà ottenere un lenimento alle sue sofferenze.

Ad ogni paracentesi è seguito, come di norma, l'esame accurato degli organi addominali; e così, attraverso queste pause di detensione delle pareti, noi abbiamo potuto seguire, passo per passo, l'evoluzione del processo morboso, apprezzando sotto la nostra mano le modificazioni successivamente indotte da esso nel parenchima del fegato.

Il 1-XII è praticata la seconda paracentesi, e si estraggono 7700 cc. con i soliti caratteri; il fegato si palpa sull'emiclaveare prolungata a quattro dita dall'arco costale, e sulla xifo-pubica a otto dita dall'apice dell'apofisi xifoide; in alto, il margine del fegato giunge, sulla medio sternale, alla base dell'appendice xifoide, sull'emiclaveare alla V costa, sull'ascellare media alla VI costa.

Il bordo appare irregolare per la presenza di incisure che ne deformano il contorno e la più evidente delle quali corrisponde alla parasternale prolungata.

La superficie, assai aumentata di consistenza si presenta deformata da numerosissime rilevatezze, alcune più voluminose in corrispondenza della piccola ala ed altre, del volume approssimativo di un cece numerosissime sparse ovunque.

Il fegato è modicamente dolente in toto alla palpazione, non si palpano sfregamenti peritoneali.

Confini e caratteri della milza immutati.

Il 2-XII 3ª paracentesi, con estrazione di oltre 8000 cc. di liquido con i soliti caratteri.

Il bordo inferiore del fegato si palpa a tre dita dall'arco sull'emiclaveare e a sette dita dall'apice dell'apofisi xifoide sulla xifo-pubica; il margine superiore non presenta modificazioni.

La superficie epatica, anch'essa durissima, presenta noduli multipli, del volume approssimativo di un cece alcune, di una nocciuola altre; la palpazione provoca modica dolenzia diffusa.

La milza conserva i suoi confini già descritti.

Il 16-XII si pratica la 4ª paracentesi; i caratteri del fegato e della milza sono immutati.

Il 30-XII 5ª paracentesi; le condizioni del paziente vanno rapidamente peggiorando.

Il bordo inferiore del fegato, i cui caratteri sono immutati per quanto riguarda la consistenza e la irregolarità, si palpa a due dita dall'arco sulla emiclaveare prolungata, a sei dita dall'apice dell'appendice xifoide sulla xifo-pubica. Tutta la superficie del fegato è cosparsa di nodosità di volume vario, di consistenza assai aumentata e dolenti modicamente alla pressione.

La milza non presenta modificazioni.

Da questo momento le condizioni dell'infermo segnano un rapido e progressivo peggioramento; ormai le paracentesi non sono più necessarie per praticare l'esame del fegato, di cui si apprezzano assai distintamente le irregolarità molteplici di superficie,

il notevolissimo aumento di consistenza e le deformazioni del bordo, pur attraverso le pareti distese dal meteorismo.

L'8-I-1930 si esegue la 6ª paracentesi con estrazione di oltre 9000 cc. di liquido nettamente emorragico, con Rivalta debolmente positiva.

Il bordo inferiore del fegato si palpa a circa due dita dall'arco sull'emiclaveare prolungata e a sei dita dall'apice dell'apofisi xifoide sulla xifo-pubica; il margine superiore e gli altri caratteri sono immutati.

L'ultimo esame del fegato, praticato il 20-I, quando già il malato era in coma, mette in evidenza un'ulteriore diminuzione del volume dell'organo che non si palpa più

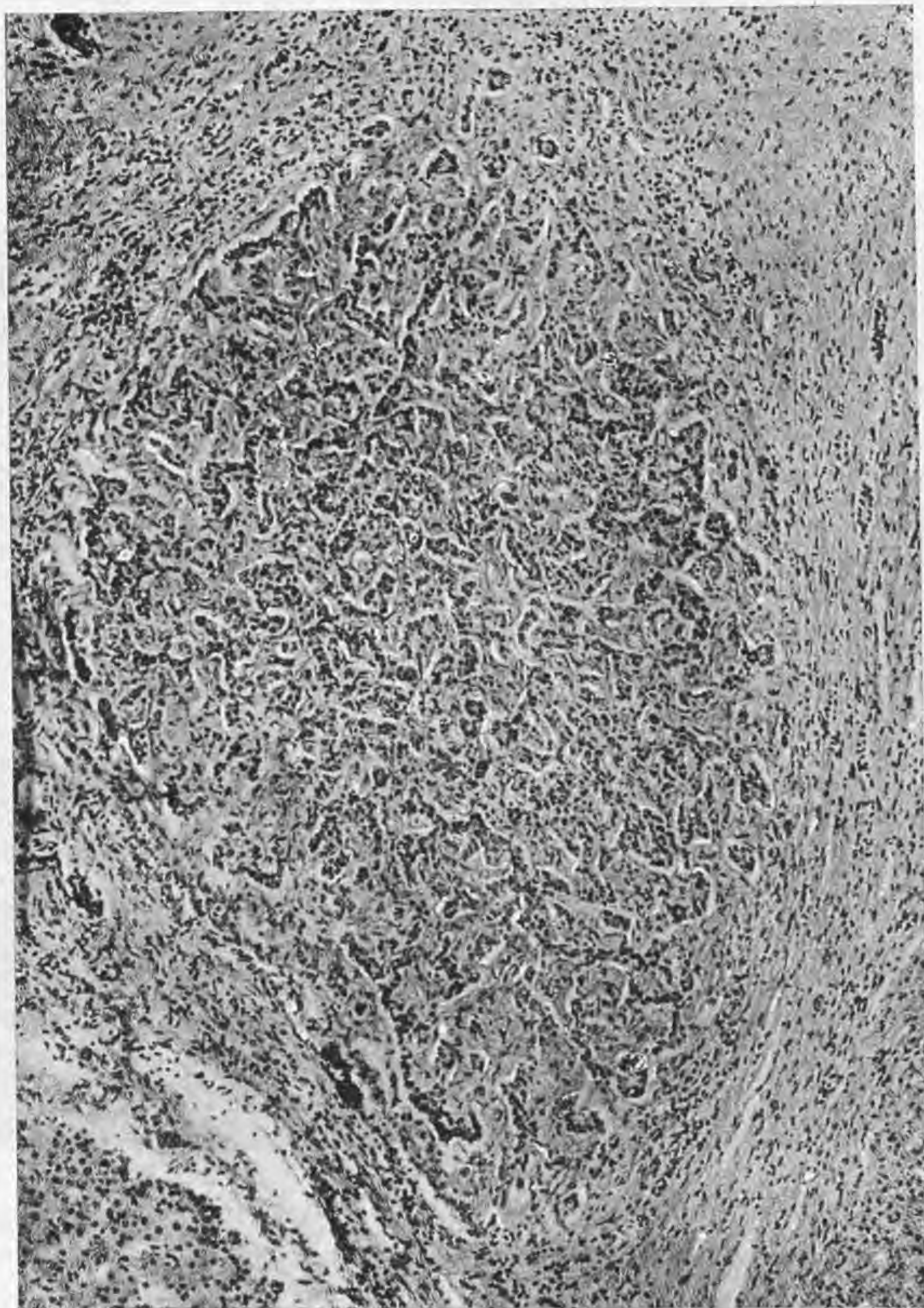



Fig. 1. — Nodulo circondato da connettivo costituito da cordoni cellulari inclusi in uno stroma connettivale. (Oc. 4 Ob. 1 Kor.).

affatto all'arcata sull'emiclaveare, e a quattro dita dall'apice dell'apofisi xifoide sulla xifo-pubica; immutati i caratteri di irregolarità multiple e di durezza.

L'*obitus* avvenne il 21-I; fu fatta diagnosi di cancrocirrosi del fegato.

L'autopsia, ridotta ad una evisceratio parziale per espresso volere dei familiari, dette il seguente risultato (prof. Dionisi):

Aderenze difficilmente lacerabili legano il peritoneo parietale al viscerale. Il grande omento è aderente alla parete anteriore dell'addome, è ispessito e le sue vene sono turgide per la stasi; l'angolo epatico del colon è aderente al peritoneo parietale, anche la cistifellea è aderente.

Abbondanza di liquido ematico in cavità.

Liberando la cistifellea dalle aderenze si mette in evidenza il bordo inferiore del fegato, che è ottuso e non deborda dall'arcata costale; il diaframma è risalito in alto e raggiunge, a destra, il III spazio intercostale.

La milza è notevolmente aumentata di volume, liscia; alla sezione di taglio i follicoli si vedono poco, il sistema delle trabecole è bene evidente; la consistenza non è molto aumentata.

Si asporta il fegato, liberandolo dai suoi varii legamenti: esso pesa gr. 3030. Il lobo dello Spigelio è deformato per la presenza di numerose granulazioni di vario volume sulla sua superficie.

Il lobo destro e il sinistro sono aumentati di volume, in misura quasi uguale; il lobo quadrato è normale.

Il lobo dello Spigelio presenta alcune formazioni di aspetto cistico, di consistenza semifluttuante, alcune del volume di una piccola mela, altre più piccole; al taglio si

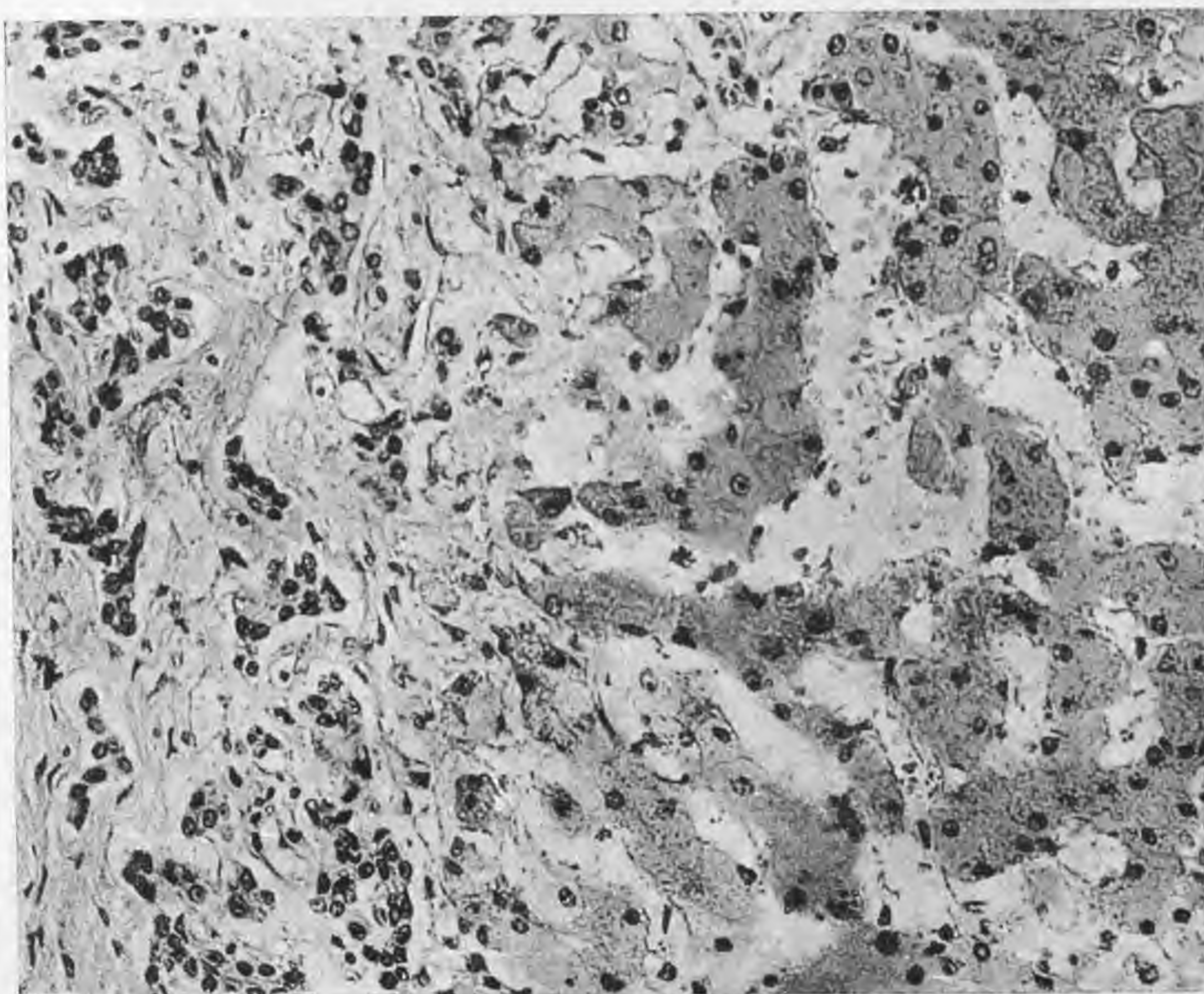



Fig. 2. — A destra tessuto adenomatoso costituito da travate cellulari separate da larghe lacune sanguigne. A s. il tessuto canceroso. (Ob. 2 Oc. 6 Kor.).

dimostra trattarsi di neoformazioni adenomatose, di colorito verdastro, alternato a chiazze di color grigio-pallido; sono circondate da una capsula e da tessuto fibroso.

Lo stroma è scarsissimo, il parenchima rappresenta la parte principale della formazione adenomatosa; la loro consistenza è semifluttuante e per la scarsezza dello stroma e per la scarsa sanguificazione del tessuto adenomatoso.

Anche sulla superficie del lobo sinistro e destro si scorgono noduli numerosi, di grandezza varia, e tutti di consistenza semifluttuante.

Al taglio si trova una grossa massa adenomatosa del volume di una arancia e noduli gialli disseminati nel lobo destro: poi granuli finissimi, con i caratteri della cirrosi atrofica, nel resto del fegato.

Il rene destro presenta una superficie finemente granulosa ed una capsula ispessita, mal distaccabile.

Diagnosi anatomica: adenocarcinoma in fegato cirrotico.

L'esame microscopico mise in evidenza le seguenti formazioni caratteristiche:

I) Lobuli epatici limitati da cercini connettivali nei quali si scorgono numerosi vasi biliari proliferati, senza alcuna differenza dalle comuni alterazioni della cirrosi del fegato.

II) Formazioni costituite da numerosissime papille, circondate nel complesso da tessuto fibroso, indipendenti dai lobuli epatici e costituite da gruppi di cellule simili alle cellule epatiche, che circondano un finissimo capillare; esse sono separate da spazi sanguigni in modo da formare un tessuto simile a quello della placenta, con seni del tipo placentare ripieni di sangue e con una parete endoteliale su cui poggiano le cellule; tra queste e dentro di queste è contenuto pigmento biliare.

III) Noduli circondati da connettivo (fig. 1), costituiti essenzialmente da cordoni cellulari inclusi in uno stroma connettivale disposto a rete. Queste formazioni invadono il lobulo epatico, sotto forma appunto di cordoni pieni che si insinuano nella rete mirabile venosa (figg. 2 e 3).

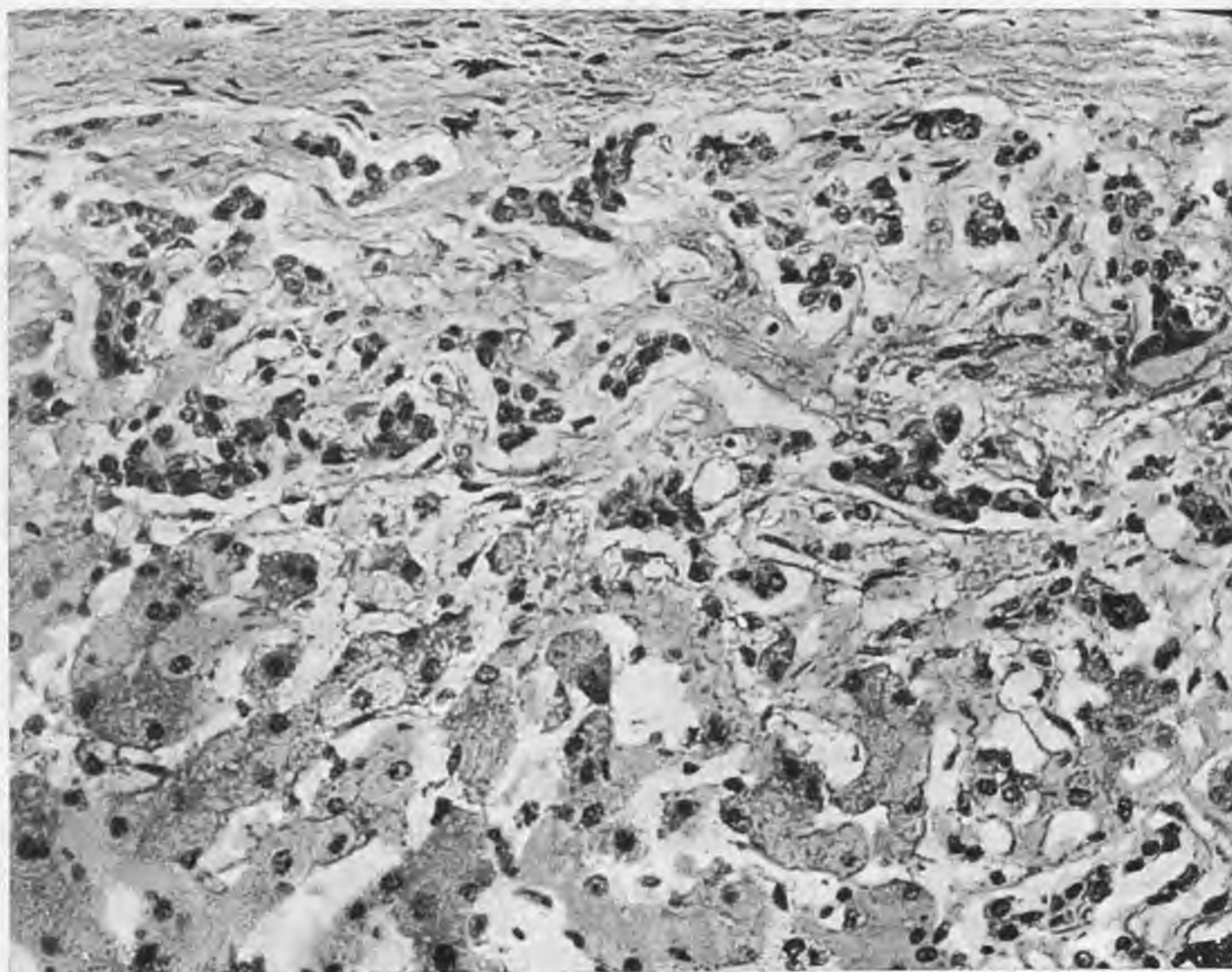



Fig. 3. — Lo stesso quadro che a fig. 2. È evidente la tendenza della formazione cancerosa ad infiltrare quella adenomatosa. (Ob. 6 Oc. 2 Kor.).

IV) Altri gruppi di noduli, rappresentati da lobuli epatici con i segni della stasi sanguigna, circondati alla periferia e invasi verso il centro dalle formazioni solide che invadono le fessure del connettivo.

V) Gli spazii di Kiernan si trovano notevolmente aumentati del loro contenuto di connettivo e presentano una estesa periflebite e colangite.

Caso II. — L. Domenico, anni 51, contadino. Non si riscontra nulla di importante nell'anamnesi ereditaria; è stato forte bevitore; non ha mai sofferto malattie degne di nota.

I primi disturbi risalgono all'inizio del 1925; si trattava di un senso vago di malessere e di astenia; l'alvo si fece diarroico, e ben presto si manifestò un progressivo dimagrimento e un deperimento delle condizioni generali. Ma il paziente non dette a tali fenomeni soverchia importanza e continuò il suo abituale lavoro.

Nel dicembre del '25 sono comparsi disturbi dispeptici, senso di ripienezza all'epigastrio, ecc.; poi l'addome ha cominciato a tumefarsi lentamente.

Non è mai comparso vomito, mai febbre, mai perdita di sangue dal naso o dall'ano; le urine si sono fatte scure e scarse, e infine la comparsa degli edemi è venuta a completare il quadro morboso.

Quando egli è entrato nel nostro Istituto (3-I-1926), le sue condizioni erano piuttosto depresse, la nutrizione scaduta, la cute giallo-terrea; gli arti inferiori e lo scroto erano edematosi, la regione sacrale succulenta. L'infermo era obbligato al decubito supino col tronco un po' rialzato.

A carico dell'apparato respiratorio, i segni di un modico versamento pleurico destro; nulla a carico del cuore.

L'addome era aumentato di volume, specie nei quadranti superiori, svasato ai fianchi, percorso da reticoli venosi, indolente in tutti i quadranti; la cicatrice ombellicale era pianeggiante; alla percussione si metteva in evidenza la presenza di abbondante liquido libero, il cui margine superiore giungeva alla ombellicale trasversa; netto il senso di fiotto.

Il fegato non si palpava in basso, e il suo limite superiore non era delimitabile per la presenza dell'ottusità pleurica suddescritta.

La milza non si palpava in basso, e giungeva in alto alla VIII costa sull'ascellare media.

Nulla di notevole a carico delle glandole endocrine e del sistema nervoso.

Le urine contenevano albumina e urobilina, nel sedimento scarsi leucociti; nel sangue i segni di una modica anemia a tipo secondario senza speciali caratteri.

La R. W. era positiva incompleta.

Il 5-I-26 si pratica la paracentesi estraendo circa 8 litri di un liquido giallo citrino, limpido, a peso sp. 1010, di reazione alcalina, con Rivalta negativa e con il 10 % di albumina; nel sedimento scarsi linfociti e cellule endoteliali.

Palpando l'addome dopo la paracentesi non si riesce ad apprezzare il margine inferiore del fegato; soltanto sotto l'apofisi xifoide sembra di percipere una linguetta sottile di consistenza aumentata.

La prova della glicosuria sperimentale riesce negativa.

Il 10-I le condizioni del paziente erano molto depresse, la lingua patinosa, l'alito fetido, il polso piccolo e molle. La diuresi era scarsissima, gli edemi imponenti; il sonno agitato.

Il 15-I il sensorio era torpido, e l'infermo cadde in un assopimento profondo.

Il 16-I *obitus*.

Fu fatta diagnosi clinica di cirrosi epatica.

Reperto di autopsia (prof. Dionisi).

Cervello: Seno longitudinale vuoto, dura madre piuttosto tesa, liquor scarso.

Non alterazioni della base del cervello; alla sezione si scorgono segni di iperemia tensa e forse di emorragia limitati alla sostanza bianca della circonvoluzione superiore di destra.

Addome svasato; presenza di abbondantissima quantità di liquido citrino; grande omento ispessito, libero, di colorito bluastro.

Diaframma a destra al VI spazio.

Cavi pleurici con scarsa quantità di liquido.

Pericardio con modica quantità di liquido.

Cuore: ventricolo sinistro contratto, grasso sottoepicardico conservato, non emorragie; ventricolo destro nessuna speciale modificazione del miocardio; ispessimenti a strisce nell'endocardio dell'atrio sinistro.

Nulla a carico dell'aorta.

Lingua con mucosa imbibita di sangue, liquido ematico anche nell'esofago; ivi si notano varici pronunciate con piccole ulcerazioni. Lo stomaco contiene sangue; anche il laringe, la trachea e i bronchi contengono sangue; nei polmoni, infarti da aspirazione.

Fegato fortemente impiccolito (gr. 1150), i due lobi sono ugualmente alterati; la superficie è fortemente granulosa e presenta noduli di varia grandezza, però più gialli; la capsula in alcuni punti è ispessita. Al taglio si osserva un aspetto variegato, giacchè si vedono noduli gialli (i meno numerosi), noduli più voluminosi grigiastri, che sembrano

formati di una poltiglia rosso grigiastra e granuli rosso intenso; sono evidentissime zone estese di connettivo fibroso. La cistifellea è turgida, con pareti ispessite; le vie biliari sono pervie, la bile è pleiocromica.

Milza un po' ingrandita, non molto aumentata di consistenza, la capsula è ispessita, non molto tesa alla sezione i follicoli non sono visibili, mentre si vedono bene i setti, le trabecole e i vasi a pareti fortemente ispessite; la polpa è molle, di color rosso.

Il mesenterio e il mesocolon sono ispessiti e retratti.

Nulla a carico del pancreas.

Diagnosi anatomo-patologica: Cancro del fegato con cirrosi atrofica: morte per asfissia in seguito a inalazione di sangue proveniente dalla rottura di varici esofagee.

L'esame istologico rivela la presenza di alveoli cancerosi, costituiti da cellule non differenziate raccolte in cordoni pieni; si notano elementi con nuclei picnotici e figure di cariocinesi; i capillari delle pareti degli alveoli sono iniettati.

Qualche nodulo canceroso è in parte necrotico.

Il resto del parenchima mostra ampie zone di neoformazione connettivale, con residui di lobuli epatici costituiti di cellule atrofiche in file irregolari e grossi fasci connettivali, sopratutto in vicinanza dei vasi sanguigni; si nota la neoformazione di vasi biliari e la presenza, qua e là, di lobuli epatici giganti, in gran parte rigenerati.

Nella milza colpisce l'evidente trasformazione degli elementi del reticolo in connettivo; il sistema dei seni della polpa è poco dilatato, scarso o del tutto vuoto di sangue.

Caso III. — M. Filomena, a. 57, contadina. L'anamnesi ereditaria e familiare dell'inferma non contengono dati degni di nota; nel giugno 1928 essa viene colpita da disturbi dispeptici, con dolore all'epigastrio e senso di pirosi; questi disturbi si vanno accentuando e, verso la fine di luglio, hanno assunto carattere colico, accompagnandosi a lievi elevazioni febbrili.

L'alimentazione diviene difficile, perchè l'ingestione del cibo accentua i dolori determinando un senso di ripienezza all'epigastrio che si diffonde agli ipocondrii e si irradia verso il basso.

La diuresi è scarsa, le urine sono fortemente pigmentate, l'alvo è stitico.

Il 10 agosto è ricoverata al VI Padiglione del Policlinico, in condizioni gravissime; il fegato si palpa a tre dita dall'arco, di consistenza assai aumentata, dolente, di superficie irregolare, bernoccoluta. Nulla a carico dell'apparato respiratorio e cardio vascolare; lo stato della paziente non consente un esame minuzioso.

La R. W. e la Weinberg sono negative, nel sangue i segni di un'anemia secondaria con modica leucocitosi; nelle urine albumina e rari cilindri; non emazie.

L'esame radioscopico non rivela nulla a carico dello stomaco; il diaframma destro è assai rialzato.

La temperatura si mantiene altissima, con andamento continuo; verso le ultime ore di vita essa tende ad elevarsi ancora; infatti, il giorno 31 agosto essa è alle ore 8 39,2, alle ore 12 39,7, alle ore 14 40,7, e alle ore 15 42; mezz'ora dopo avviene la morte.

Viene fatta diagnosi clinica di tumore del fegato.

Diagnosi anatomo-patologica: Cancrocirrosi del fegato.

Caso IV. — Z. Arcangelo, a. 54; modico bevitore. Dall'aprile del 1928 il paz. andava soggetto a crisi dolorose insorgenti al dorso e alle regioni lombari, accompagnate spesso da vomito. Le forze andarono diminuendo e quando il paz. entrò all'VIII Padiglione del Policlinico, nel giugno, le sue condizioni erano molto scadute.

L'esame obbiettivo mise in evidenza un notevole grado di deperimento generale; non ittero; nulla a carico dei polmoni; sul cuore i segni chiari di una insufficienza aortica.

L'addome era globoso, la cicatrice ombellicale sporgente; netto reticolo venoso; malgrado che la tensione delle pareti ostacolasse la palpazione il margine inferiore del fegato si poteva apprezzare a circa due dita dall'arco, di consistenza aumentata, di superficie liscia; in alto l'ottusità epatica giungeva alla VI costa sull'emiclaveare; sulla linea xifo ombellicale il fegato debordava di circa tre dita.

Non si riusciva a palpare la milza.

La colonna vertebrale era rigida, in posizione di cifosi e dolente in corrispondenza della VII vertebra dorsale.

La R. W. risultò positiva completa.

L'infermo morì il 14 agosto; da qualche giorno si era insediata una paraplegia flaccida. Diagnosi: epatite cronica: insuff. aortica: tumore della colonna vertebrale.

L'autopsia mise in evidenza la presenza di un'epatite cronica; nello spessore del lobo sinistro si trovò un nodo, color giallo zafferano, della grandezza di un limone; altri noduli più piccoli erano disseminati nel resto del parenchima epatico.

La VI vertebra dorsale era occupata da una massa poltigliosa giallastra dello stesso aspetto dei noduli del fegato; in quel punto il midollo era compresso.

Diagnosi anatomopatologica: Tumore primitivo del fegato epatite cronica; metastasi nella colonna vertebrale.

Esaminiamo ora partitamente i quattro casi, studiando le particolarità più salienti del loro quadro sintomatologico.

Il primo caso è quello su cui mi tratterrò maggiormente, perchè la sua sintomatologia è più ricca, e si è svolta sotto i miei occhi; d'altra parte essa contiene gli elementi che hanno reso possibile una diagnosi esatta.

Nell'anamnesi dell'infermo vanno anzitutto rilevati tre elementi importanti: la predisposizione ereditaria al cancro (un fratello morto di cancro del fegato ed un altro di cancro dello stomaco), l'abuso dell'alcool e la lues.

L'esistenza di una predisposizione ereditaria al cancro nella storia di una cancrocirrosi è stata dichiarata rarissima dal Conti; ma Landsteiner l'ammette e Bundschuh parla di una « Krebskonstitution », che, secondo lui, chiarirebbe l'associazione del cancro alla cirrosi del fegato; nel nostro caso, ad ogni modo, essa è nettamente presente.

L'abuso dell'alcool e la sifilide sono due elementi destinati a complicare la questione diagnostica, il primo sviandola verso il concetto di una cirrosi pura e semplice, il secondo verso quella di una *Lues hepatis;* si comprende quindi come, quando essi mancano (Hoerstel), la loro assenza conforti, a sintomatologia completa, la diagnosi di cancro (Omodei-Lorini).

Il primo sintoma che ha richiamato l'attenzione del paziente sulla regione del fegato sono stati i dolori, a carattere accessuale, e con irradiazioni verso la spalla destra; questi dolori sono andati poi assumendo un carattere diverso, si sono fatti sordi e continui e così hanno accompagnato l'infermo sino a morte.

Il sintoma « dolore » ha nel quadro della cancrocirrosi un'importanza veramente notevole; esso può essere fierissimo, perforante (MacIndoe, Vannucci, Weltmann, Furnau), ha sede nell'ipocondrio, sull'epigastrio e la palpazione di queste regioni lo accentua.

I dolori possono comparire accessionalmente od essere sordi e continui; talora sono il sintoma con cui si apre il quadro morboso, come nei casi di Ascoli, Redaelli, MacIndoe e Vannucci; e fanno pensare, quando compaiono improvvisamente nel corso di una cirrosi, all'associazione cancerigna (Goldzieher e Bokay).

Non si tratta del senso di tensione dolorosa che accompagna i versamenti o il meteorismo addominale, ma di veri e proprii dolori, in rapporto con processi di periepatite e con la tensione dell'organo per lo sviluppo prepotente del neoplasma in un parenchima che tende al raggrinzamento; tale dolore merita perciò particolare attenzione, perchè il fegato cirrotico non duole.

Il resto del quadro, all'inizio, è stato quello di una comune cirrosi, con le sue vaghe turbe dispeptiche e la sua lenta evoluzione.

Quando il malato fu ricoverato da noi, le sue condizioni erano discrete ma esse andarono poi aggravandosi e si insediò un vero stato cachettico; è questo un sintoma che non manca quasi mai, benchè siano stati descritti casi di tumori primitivi del fegato in soggetti con stato di nutrizione soddisfacente (Conti, Ascoli M.).

Sin dall'ingresso il nostro malato presentava un abbondante versamento addominale; dapprima citrino si fece poi emorragico, e si riformava con grande rapidità.

Noi sappiamo che l'ascite si riscontra abitualmente (nel 78 % dei casi secondo le statistiche di M. Ascoli), ma può anche mancare (Wegelin, Pennato); essa può essere abbondantissima (11 litri nel nostro caso, 14 in quello di Géraudel), o assai scarsa (Redaelli, MacIndoe); il liquido ha spesso carattere emorragico ed allora acquista significato diagnostico (Winternitz).

Il nostro malato presentò dapprima una colorazione subitterica delle sclere, poi la cute e le mucose andarono assumendo un colorito tra verde e grigiastro, quella tinta di ittero grigio che è così caratteristico dei neoplasmi; in genere l'ittero è frequente, talora spiccato, talora poco evidente (Hoerstel, MacIndoe); può comparire solo negli ultimi giorni (Redaelli) ma anche mancare del tutto (Eggel, Enous, Lissauer).

In quanto ai fenomeni emorragici presentati dal nostro paziente, essi non sono rari e vanno messi in rapporto con il danno delle cellule epatiche; accanto a questi la letteratura ricorda esempii di manifestazioni emorragiche assai più gravi e dovute alla particolare fragilità dei noduli neoplastici (Bersch, Furnau, Mariconda, Fourques, Travis, Wegelin e Pfannenstill).

Tra gli altri sintomi dell'ipertensione portale va ricordato lo straordinario sviluppo assunto dai reticoli venosi ai lati del torace e al dorso, dove sono difficili ad osservarsi (Fiessinger).

Consideriamo adesso le caratteristiche del fegato del nostro caso; la sua consistenza è stata sempre durissima, il bordo solcato, la superficie irregolare; queste irregolarità meritano di essere studiate con attenzione: limitate dapprima alla piccola ala, ampie, rotondeggianti, poste una al di qua ed una al di là di un solco profondo, sono state via via sostituite da una miriade di noduli, sparsi su tutta la superficie dell'organo, distintamente palpabili, un po' dolenti, di volume vario. Si noti poi che il fegato, mentre debordava all'inizio della nostra osservazione di cinque dita dall'ano, ha poi debordato di quattro dita, di tre, di due, e, alla fine, non debordava più affatto. Tale fenomeno di apparente riduzione del volume dell'organo fu chiarito dall'autopsia che dimostrò trattarsi di una rotazione in alto e all'indietro dell'organo, sotto la spinta dell'intenso meteorismo addominale; particolare questo che ha una certa importanza semeiotica.

Il fegato non era affatto impiccolito, anzi era grande due volte la norma (3030), come generalmente si osserva; fegati di mostruoso volume sono stati descritti (uno di 14 Kg. da Schwink, uno di 12 da Bruzelius, uno di 9 da Hanot e Gilbert, uno di 7 da Eggel) ma rappresentano delle eccezioni.

L'ingrandimento del fegato era particolarmente sensibile, nel nostro

caso, a carico del lobo sinistro; invece il lobo destro è quello più frequentemente colpito, tanto che il Galvagni ha fondato su questo dato un suo criterio diagnostico; però sono stati descritti anche altri casi in cui il lobo sinistro era, come nel nostro paziente, ingrandito (Brissaud, Brunk, Gasparian, Mau, Wullf, Zahn).

Il fegato era libero negli atti respiratori, e così è di solito; però Brulé talora l'avrebbe trovato fisso.

La milza era ingrandita; nel nostro malato sia la cirrosi che la lues spiegavano tale reperto; ma talvolta la splenomegalia non è accentuata e Conti dà a questo fatto il valore di un elemento per la diagnosi differenziale con la cirrosi.

Nel reperto ematologico del nostro malato mancava quella pur modica leucocitosi a cui Weltmann, Budschuh e altri attribuiscono tanta importanza per la diagnosi.

Durante il periodo della sua degenza l'infermo presentò delle modiche elevazioni termiche serali; la febbre è assai frequente nei tumori primitivi del fegato, secondo Pescarolo e Rindfleisch, anzi, secondo Ascoli, sarebbe costante. Ma non si tratta sempre di piccole elevazioni, giacchè si conoscono casi in cui questa febbre ha assunto carattere continuo remittente (Ascoli), o andamento francamente suppurativo tanto da far pensare ad un ascesso del fegato (Murri).

Considerato sotto il punto di vista della durata il nostro caso va iscritto tra quelli a lento decorso; ma non ci può essere dubbio che l'associazione cancerosa abbia impresso alla cirrosi un ritmo più rapido, così come è stato osservato da altri Autori (Winternitz, MacIndoe), in casi in cui un violento, talora precipitoso peggioramento troncò un processo che si protraeva da lungo tempo.

Ricapitolando, all'inizio della nostra osservazione noi ci trovavamo di fronte un vecchio luetico e bevitore, con un fegato grande, duro e bernoccoluto; la diagnosi di *Hepar lobatum* era la prima a presentarsi e difatti il malato fu sottoposto ad una cura di prova, blanda, con preparati di mercurio; ma la assoluta inefficacia di questa cura, la presenza dell'ascite emorragica (che però può aversi anche nella sifilide del fegato), il rapido e progressivo mutare delle condizioni dell'organo sotto le nostre mani, la comparsa dei noduli su tutta la superficie palpabile, il rapido peggioramento e la cachessia intensa chiarirono il quadro morboso, permettendo così al nostro Direttore prof. Zeri di fare una diagnosi clinica esatta, precocemente.

Ma se questa era stata possibile in questo caso, nel secondo nostro caso nulla poteva far pensare ad un'associazione cancerosa; non un sintoma, sia pur secondario, poteva mettere in sospetto il medico che non si trattasse di una semplice cirrosi che evolveva nella sua forma più comune.

Non difficoltà di diagnosi, dunque, in questo secondo caso, ma semplicemente impossibilità di farla, se è vero che anche il più ardito sospetto debba aver pure un sostegno basato sull'osservazione dei fatti.

Il caso è istruttivo perchè conferma quanto aveva detto Weltmann « essere la diagnosi impossibile quando il fegato non è ingrandito »; e la letteratura ci mostra altri casi in cui il fegato era più piccolo della norma, malgrado la presenza del cancro: in un caso di Redaelli il fegato pesava

1170 grammi, in uno di Fabyan 1300, in uno di Adelheim e in uno di Counseller e MacIndoe 850: e fegàti impiccoliti sono stati descritti da Bamberg, Brunk, Goldzieher, Lissauer e Malthe.

La morte per ematemesi da rottura delle varici esofagee è stata descritta da Goldzieher e Bokay e rientra nei fenomeni dell'ipertensione portale; anche MacIndoe e Schmieden hanno descritto casi in cui si ebbe vomito sanguigno e melena.

Il terzo caso, è interessante per il suo decorso tumultuoso e per le elevazioni termiche che lo hanno accompagnato. Dall'inizio dei disturbi (giugno '28) alla morte (21 agosto) decorrono appena tre mesi. Noi ricordiamo che il caso di Theodoroff durò 5 settimane, quello di Goldzieher e Bokay 7, quello di Hiscocks 2 mesi; Hoerstel, MacIndoe e Vannucci hanno descritto casi della durata di tre mesi, Redaelli uno della durata di 4, Géraudel di 6, Conti di 7.

In quanto alla febbre il suo andamento con tendenza a elevarsi progressivamente verso la fine ci ricorda un caso simile di Hoerstel; e il caso già ricordato di Hiscocks, si accompagnò esso pure a violente elevazioni febbrili; onde sembra esistere un rapporto tra la violenza delle manifestazioni febbrili e la rapidità del decorso clinico.

Il IV caso è importante per la presenza della metastasi ossea che dava fenomeni di compressione a carico del midollo spinale; le metastasi dei tumori primitivi del fegato sono rare e quelle ossee addirittura rarissime; tuttavia se ne conoscono altri casi.

Nel caso di Gatsaras esistevano metastasi nel collo e nella testa di un femore, in quelli di MacIndoe e di Djikstra le metastasi avevano colpito la colonna vertebrale; secondo Bersch e Landsteiner, anzi, le metastasi avrebbero una particolare predilezione per il midollo osseo.

Sono poi note localizzazioni polmonari, le più frequenti, (MacIndoe, Redaelli, De Luna, Amlingen), pleuriche (Lissauer), cerebrali (Goldzieher, Stahr, Kaupp), nelle arterie renali (Wegelin), nelle glandole (Eggel, Herxheimer, Wendel) e nell'omento (Hellferich).

In un caso di Kristenson, infine, una cancrocirrosi del fegato dette metastasi nelle pleure diaframmatiche e viscerali, e nel peritoneo del piccolo bacino.

Si noti che la sintomatologia del nostro infermo si basava esclusivamente sui fatti di compressione midollare; non c'era accenno nella storia a dolori a carico del fegato; questa particolarità ci ricorda il caso di Lissauer in cui pure la cancrocirrosi aveva avuto decorso latente e fu solo un versamento pleurico emorragico da metastasi che fece pensare all'esistenza di un carcinoma.

Inoltre la mancanza di fenomeni dolorosi e il reperto dell'autopsia, dimostrante la presenza di nodi cancerosi « nello spessore » del parenchima sembrano confermare quanto già era stato rilevato da altri AA. (Ascoli M.), che cioè il tumore a sede centrale sarebbe meno dolente di quello che affiora alla superficie.

Dopo avere considerato così analiticamente i nostri quattro casi, consideriamoli adesso nel loro complesso; essi ci dicono quanto sia difficile la diagnosi e ci offrono tutte le gamme di questa difficoltà; nel I caso la sin-

tomatologia è complessa e si presta ad ipotesi varie; pure, nell'intrico dei sintomi, essa contiene gli elementi che portaranno alla diagnosi; i dolori, l'ascite emorragica, il reperto fisico del fegato.

Nel II caso c'è l'impossibilità di sospettare la presenza del cancro; nel III il cancro ha un decorso violento e febbrile, nel IV si nasconde dietro i sintomi di una sua metastasi.

D'altra parte mancano ricerche collaterali che aiutino nel faticoso processo diagnostico; le ricerche funzionali di Tillgreen e Blomström e quelle di Green e Mac Vicar hanno, a confessione degli stessi AA., fallito il loro scopo; la leucocitosi neutrofila, a cui si dà tanta importanza, non è costante, il segno di Galvagni, sollevamento dell'emidiaframma destro e sua diminuita espansione, manca quando il lobo sinistro è il più colpito, come nel nostro primo caso; o quando il fegato è ingrandito *in toto*.

È appena necessario accennare poi alla impossibilità assoluta in cui ci troviamo di fronte alla diagnosi della natura del processo neoplastico; se è vero, infatti, che alcuni AA. considerano caratteristici per il sarcoma la giovane età del soggetto, la rapidità del decorso, la mancanza dell'ittero e le alte temperature, noi sappiamo anche che la cancrocirrosi può avere decorso rapido, che può colpire persino dei bambini, che l'ittero può mancare e che talvolta si accompagna a forti elevazioni febbrili: tale diagnosi spetta dunque all'istologo. Alla difficoltà e alla lentezza con cui si giunge alla diagnosi i chirurghi attribuiscono la causa dei loro quasi costanti insuccessi, quando intervengono sui tumori del fegato, o escidendoli, o amputando il lobo colpito, e legando l'arteria epatica e la vena porta (Bundschuh, Furnau, Gasparian, Rehl, Thole, Wendel e altri). L'operazione potrebbe essere utile solo quando si riuscisse ad asportare il cancro prima che esso avesse infiltrato, come è sua tendenza, le vie sanguigne per disseminarsi nel fegato e fuori di questo.

Questa *conditio sine qua non* non è praticamente attuabile; e in questo risiede la causa, ad un tempo, dell'insuccesso chirurgico e della nostra impotenza assoluta di fronte al problema che con tanta fatica saremo riusciti a risolvere.

***

Riprendiamo ora l'esame del reperto istologico del nostro primo caso, che venne sottoposto ad uno studio più approfondito degli altri: esso ci mostra la contemporanea presenza nel fegato di:

1) segni tipici della cirrosi;

2) speciali formazioni di cellule epatiche che potrebbero dirsi adenomatose, comprese quelle costituite da formazioni papillari natanti in sinusoidi che ricordano lacune placentari;

3) indubbii segni di proliferazione blastomatosa maligna, con sviluppo infiltrativo sia nelle formazioni adenomatose (v. figg. 2 e 3) che in lobuli epatici circondati da neoformazioni connettivali cirrotiche. È facile vedere in alcuni tratti come la neoformazione a carattere infiltrativo si diparta al di sotto della capsula dei lobuli, con cordoni epiteliali solidi a caratteri assolutamente differenti dalle cellule epatiche.

Tali cordoni si vedono nettamente insinuarsi in capillari sanguigni o nelle fessure dello stroma connettivale; essi sono indipendenti dagli spazii di Kiernan e si differenziano facilmente dai vasi biliari neoformati.

Il complesso di questi caratteri ci permettono di escludere la natura adematosa benigna di siffatte formazioni cordonali solide.

Tale reperto ci induce perciò, ad ammettere, conformemente ai concetti espressi più volte dal Dionisi nelle sue lezioni, che la cancrocirrosi è basata sull'associazione della cirrosi con una neoformazione che, per i suoi caratteri istopatologici merita il nome di cancro.

Ci sembra d'altra parte che non si possa ammettere l'esistenza di un rapporto tra questo accrescimento che in parte sostituisce e in parte infiltra il parenchima epatico, e i comuni processi di rigenerazione del fegato che sogliono accompagnare, come è noto, l'evoluzione della cirrosi; nel nostro caso questi ultimi sono effettivamente presenti, assumendo anche quell'aspetto similplacentare che altri AA. (Redaelli) hanno descritto, ma non ci è riuscito difficile il distinguerli nettamente dalle formazioni neoplastiche, per la chiara differenza del loro aspetto, specialmente evidente laddove il tumore si insinua, infiltrandosi, tra loro, come mostrano chiaramente i microgrammi 2° e 3°.

Non avendo visto elementi che permettessero di accertare l'esistenza di un qualsiasi rapporto tra formazioni adenomatose e formazioni cancerose, dobbiamo logicamente ritenere che esse esistessero in reciproca indipendenza; le prime certamente in rapporto con la cirrosi, come siamo soliti riscontrare, le seconde con l'azione di quella causa ignota che è alla base di ogni tumore.

Ed allora come si può sostenere, secondo quanto affermano molti AA., che esista un processo causale tra questi due processi?

Bisogna invece pensare, sulla base di quanto abbiamo visto, che tra la cirrosi ed il cancro non esista alcun nesso patogenetico, dimostrabile con i nostri comuni mezzi d'indagine, e che quindi il cancro non debba rientrare tra i processi di rigenerazione del parenchima epatico; e la contemporanea presenza di questi processi ci conferma nell'opinione che la loro associazione sia puramente causale.

In questo modo noi veniamo a riprendere l'antica teoria del Corazza, per il quale l'associazione del cancro alla cirrosi era accidentale, teoria che fu difesa da Sabourin, da Gabbi, da Darier, da Bonnamour e che è stata recentemente sostenuta da Mikula e da Klein.

Contrariamente a questo modo di vedere, la grande maggioranza degli AA., come è noto, ha sostenuto che dovesse esistere un nesso ben definito tra l'uno e l'altro processo; tuttavia il più profondo disaccordo regna sulla natura di questo rapporto.

Ricorderò solo che per alcuni Autori la cirrosi rappresenta il fatto primitivo che porta, attraverso una filiazione logica di processi di rigenerazione allo sviluppo del cancro (Barbacci, Cesaris Demel, Goldzieher, Herxheimer, Löhlein, Nazari, Redaelli, Yamagiwa, Winternitz, per non citare che i maggiori); per altri la cirrosi è invece secondaria al tumore ed in dipendenza patogenetica di questo (Bertelli, Conti, Maffucci, Markwald); per altri ancora i due processi sono contemporanei (Hanot e Gimbert, Kelsch e Kiener, Pepere).

Tutti questi Autori sono stati colpiti dalla frequenza con cui la cirrosi si presenta associata al tumore primitivo del fegato; Goldzieher ha riscontrato questa associazione nel 100 per 100 dei casi, Torland nell'861 %, Eggel nell'85,4 %, Ewing nell'85 %, Yamagiwa nel 74 %, Steizig nel 76,5 %, Herxheimer nell'82 %. Tutti i casi di tumore primitivo descritto da Winternitz erano associati alla cirrosi, e così quelli di Karsner e quelli di Mac Indoe.

Ma Helvestine, Wegelin e Markwald avevano riferito in passato casi in cui il tumore non si associava alla cirrosi; e osservazioni analoghe si sono andate moltiplicando in questi ultimi anni, dimostrando che tale evenienza è, non solo possibile, ma frequente.

Thole e Gasparian, noti studiosi della clinica dei tumori primitivi di fegato, ammettono che si possano trovare degli adenomi e degli adenocarcinomi senza traccia di cirrosi; Sskolow e Thole hanno persino osservati casi in cui, nello stesso fegato, un lobo era colpito dalla cirrosi ed un altro, indenne dalla cirrosi, era sede di un adenoma; Manfredo Ascoli, infine, studiando 16 casi di tumore primitivo del fegato ha riscontrato la presenza di cirrosi soltanto in 2 di essi. « L'adenoma senza cirrosi — afferma recentemente Aubertin — è già stato descritto da Lecène e Cathala nel 1921 ».

Al lume delle moderne ricerche il dato della « straordinaria frequenza dell'associazione cirrosi-cancro » sembra perder così molta della sua importanza; e con esso è tolto valore anche a quella che era la condizione, il fondamento e il punto di partenza di tante induzioni destinate a legittimare, diciamo così, questo dato attraverso lo studio della sua patogenesi.

D'altra parte, se la cirrosi bastasse a spiegare la comparsa dell'adenocarcinoma non si comprenderebbe perchè essa dovesse dar luogo solo in una così bassa percentuale di casi al cancro; quest'argomento che è antico quanto antica è la questione della cancrocirrosi conserva ancor oggi tutto il suo valore, appunto perchè i numerosissimi studii non sono riusciti a spiegarlo.

Su 40 casi di cirrosi semplice noi abbiamo trovato 4 cancrocirrosi, cioè il 10 %; MacIndoe aveva trovato anche meno, il 3,9 % e Redaelli il 19,9 %.

Il contrasto con le statistiche degli altri Autori è solo apparente; si tratta piuttosto di un equivoco (Missverständnis) osserva giudiziosamente Gasparian; infatti quelle riguardano l'associazione della cirrosi al cancro che è frequente, e noi ci riferiamo all'associazione del cancro alla cirrosi che è invece estremamente rara.

Tanto rara da rendere affatto inammissibile, a nostro parere, la presenza di un legame; nel caso contrario si dovrebbe ammettere che le eccezioni alla regola fossero infinitamente più numerose della norma.

Del resto questa sproporzione nella frequenza dei due processi ha sempre colpito anche gli Autori che ammettevano l'esistenza di un rapporto reciproco, e i tentativi che essi hanno fatto per vincere quello che era l'ostacolo principale alle loro teorie, non ci sembra che abbiano raggiunto il loro scopo.

Quando Kika afferma che allo sviluppo del tumore occorrono tre fattori, la capacità di rigenerazione delle cellule epatiche, la loro sufficiente nutrizione e « degli stimoli rigenerativi che agiscano dall'esterno » egli

non fa che dare una risposta assai evasiva, sopratutto per quanto riguarda il terzo fattore.

Herxheimer e Rosenbusch ammettono che il tumore sia legato alla presenza di speciali cellule che, per disturbi sofferti nello sviluppo embrionale posseggono una particolare capacità di accrescimento.

MacIndoe e Counseller, pur riconoscendo che i poteri di rigenerazione del fegato sono notevoli (v. anche Mac-Callum), considerando la grande rarità del cancro di fronte alla frequenza della cirrosi e alla imponenza dei processi rigenerativi del fegato, ammettono che qualche fattore o mutamento (change) specifico sia la causa che trasforma in maligne le cellule normali, spezzando le barriere che ne contengono l'accrescimento entro i limiti fisiologici della semplice iperplasia e dell'adenoma benigno.

Altri AA. (Jungmann, Merklen ecc.), pur considerando la cirrosi come uno stimolo cronico del parenchima, capace di favorire lo sviluppo del tumore, ammettono che tale sviluppo non si possa solamente spiegare con la semplice esagerazione dei comuni processi di rigenerazione parenchimatosa, bensì con un meccanismo assai più complesso che non definiscono.

Ribbert, nel 1909, tracciando il quadro e la patogenesi dell'adenoma maligno del fegato, sostenne trattarsi di un accrescimento autonomo, indipendente dal tessuto epatico circostante e in rapporto ad un risveglio di germi cellulari, sotto lo stimolo cronico infiammatorio della cirrosi.

Landsteiner invoca l'influenza delle proprietà chimiche dell'individuo e sopratutto una disposizione ereditaria che altri negano (Conti).

Anche Winternitz, Yamagiwa, Sjövall pensano che lo sviluppo irregolare di germi embrionali spieghi la comparsa del cancro. Per Gasparian avrebbe importanza la costituzione cancerosa del soggetto (la Krebskonstitution).

Redaelli ed altri, avvicinando, come si è detto, le formazioni adenomatose maligne ai comuni processi di iperplasia, attribuiscono a questi le stesse cause di quelli.

Schmieden invoca un fattore sconosciuto a spiegare la metatipia cancerosa e Bonome e Bundschuh confessano di non aver saputo immaginare una causa plausibile dello sviluppo del cancro.

« In realtà si tratta di una questione di carattere generale che l'istologia non può decidere; e la sua soluzione ha, caso per caso, un carattere personale nel senso che risente del concetto che ogni Autore si è fatto, in base alla sua esperienza e ai suoi studii, sul problema dell'origine dei tumori ».

Queste parole dell'Herxheimer ci sembrano veramente giuste.

Concludendo noi possiamo dire che al lume delle ricerche moderne la frequenza dell'associazione della cirrosi al cancro primitivo del fegato appare notevolmente meno grande di quanto si credeva un tempo; le osservazioni più recenti hanno confermato invece la enorme rarità con cui il cancro si associa alla cirrosi; questi dati statistici e l'insuccesso dei varii tentativi fatti per spiegarli, sembrano confermare la mancanza di un rapporto ben definito tra la cirrosi ed il cancro primitivo del fegato.

I nostri dati istologici ci confermano anch'essi nell'opinione che nella cancrocirrosi si tratti dell'associazione alla cirrosi di un cancro vero e proprio, a sviluppo indipendente dai comuni processi di rigenerazione, e senza alcun rapporto, pertanto, con le formazioni iperplastiche ed adenomatose; esso può associarsi a queste ma non ha con loro il minimo legame; e la sua causa va ricercata, non nella cirrosi, ma nell'ignoto fattore che presiede allo sviluppo dei tumori.

Roma, maggio 1930-VIII.

RIASSUNTO.

L'A. descrive, sia dal punto di vista clinico che istologico, 4 casi di cancrocirrosi del fegato; ne discute la sintomatologia e la patogenesi, concludendo, in base alle sue osservazioni, sulla indipendenza reciproca dei due processi morbosi.

LETTERATURA.

1. Adelheim. *Primäre Leberkrebs mit Metastasen in der Lunge.* Inaug. Dissert., Bonn, 1911.
2. Amlinger. *Primäres Leberkarzinom und Leberzyrrose.* Frankf. Zeit. f. Pathol., B. 14, 1913.
3. Ascoli Manfredo. *Studio clinico sui tumori primitivi del fegato.* Policlinico, Sez. chirurg., 1930.
4. Ascoli V. *Cancro primitivo del fegato a decorso febbrile.* Policlinico, Sez. prat., 1924.
4-*bis*. Aubertin. *Adénome malin du foie.* Bull. et Mem. Soc. Hôp. Paris, n. 18, 1930.
5. Barbacci. *I tumori.* Vallardi, ed., 1915.
6. Besch. *Ueber primäre epitheliale Lebergeschwülste u. s. w.* Virch. Arch., B. 251, 1924.
7. Bertelli. *Note istologiche su un cancro primitivo del fegato.* Riforma Med., 1908.
8. Bonnamour et Giraud. *Adénocancer et cirrhose.* La Presse Médicale, n. 281, 1928.
9. Bonome. *Contributo allo studio degli adenomi del fegato.* Archiv. Sc. Méd., 1885.
10. Brault et v. Légry. *Manuel d'Hystol. pathol.* Cornil-Ranvier. Paris, 1912.
11. Brunk. *Zur Hystogenese des Leberkrebses.* Inaug. Dissert., Greifswald, 1904.
12. Bruzelius. *Ein Fall von Leberkrebs.* Hygiea, B. 87, 1865.
13. Bundschuh. *Beiträge zur Chirurgie des primären Lebercarcinoms.* Brun's Beitr. z. klin. Chir., XCIII, 1914.
13-*bis*. Cathala. *L'adénome solitaire. Contr. à l'étude des tumeurs primitifs du foie* Thèse de Paris, 1921.
14. Cesaris-Demel. *Di alcune moderne questioni sulla patologia del fegato.* XI Congr. Soc. Ital. Med. Int., 1902.
15. Clawson and Cabot. *Primary carcinoma of the Liver.* Journ. A. M. A., vol. 80, 1923.
16. Conti. *Cancrocirrosi del fegato.* Policl., Sez. medica, 1908.
17. Corazza. *Storia di alcune malattie del fegato.* Boll. Sc. Med. di Bologna, 1867.
18. Counseller and MacIndoe. *Primary carcinoma of the Liver.* Arch. of Intern. Medic., 1926.
19. Darier. *Adenomes du foie.* Soc. Médic. Paris, 1892.
20. De Luna et Traluc. *Carcinome hépato-pancréatique avec métastase pulmonaire dans una femme de 20 ans.* Gaz. des Hôp., 1926.
21. Dijkstra. *Ein Fall von primären Leberkarzinom mit merkwürdigen Metastasen.* Neederl. Tijdschr. f. Geneesk., 1925.
22. Eggel. *Ueber das primitive Carcinom der Leber.* Ziegler's Beitr., XXX, 1911.
23. Enous. *Étude sur le cancer primitif du foie.* Thèse de Paris, 1897.
24. Ewing. *Neoplastic Diseases.* II ed., Philadelphia, 1922.

25. FABIAN. *A case of primary carcinom supervening in a cirrhotic liver.* John Hopkin's Hosp. Bull., XVIII, 1907.
26. FISCHER. *Zur Frage des Leberadenoms.* Dtsch. Ztschr. f. Chirurg., B. 210, 1928.
27. FRIED. *Primary carcinoma of the Liver.* Am. Journ. of Medic. Sciences, vol. 168, 1924.
28. FURNAU. *Beitrag zur Symptomatologie des Leberkrebses.* Arch. f. Klin. Chirurg., B. 131, 1924.
29. GABBI e CARDILE. *Cancrocirrosi del fegato.* D'Amico, ed. Messina, 1899.
30. GALVAGNI. *Cancrocirrosi del fegato.* Arch. int. Clin. med., 1894.
31. GASPARIAN. *Die Primäre Lebergesschwülste.* Arch. f. Klin. Chir., B. 153, 1928.
32. GÉRAUDEL. *Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire.* Masson, ed. Paris, 1909.
33. GILBERT et HANOT. *Études sur les maladies du foie.* Paris, 1888.
34. GIORDANO. *Enucleazione di un adenoma del fegato.* La Rif. Med., 1922.
35. GOLDZIEHER en BOKAY. *Die primäre Lebergeschwülste.* Virch. Arch., B. 203, 1911.
36. GREENE, MACVICAR and WALTERS. *Functional tests in cases of carcinoma of the liver a. s. o.* Arch. of intern. Medic., vol. 36, 1925.
37. HALE-WHITE. *Primary carcinoma of the Liver.* Allbutt and Rolleston's System of Medec., London.
38. HELVESTINE. *Primary carcinoma of the Liver.* Journ. of Cancer Research, V, 1922.
39. HERXHEIMER. *Lebergewächse.* Handbuch d. spez. anat. Pathol. und Hist. von Lubarsch, Band V, Teil II.
40. HISCOCKS. *Adenoms of the liver with malignant changes associated with infantilism.* The Brit. Med. Journ., March 1929.
41. JAFFÉ. *Sarcoma and Carcinoma of the Liver following Cirrhosis.* Arch. int. Medic., V, 33, 1924.
42. JORES. *Le basi anatomiche delle principali malattie.* Soc. Ed. Libr., ed., 1922.
43. KARSNER. *A clinic pathological Study of Primary Carcinoma of the Liver.* Arch. of intern. Medic., vol. 8, 1911.
44. KAUFFMANN. *Trattato di Anatomia Patologica.* Vallardi, ed., 19
45. KELSCH et KIENER. *Contr. à l'hystogénèse de l'adénome du foie.* Arch. de Phys., 1876.
46. KIKA. *Sul cancro primitivo del polmone e del fegato.* Pathologica, vol. VI, 1912.
47. KRETZ. *Cirrhosis of the Liver.* Intern. Clin., vol. 3, 1905.
48. KRISTENSON. *Zur Kenntnis der localisierten Trombenbildung u. s. w.* Act. Med. Scand., suppl. XXXII, 1930.
49. LEPEHNE. *Repetitorium der Krankh. der Leber und der Gallenwege.* Münch. Med Woch., 1930.
50. LISSAUER. *Ueber das primäre Karzinom der Leber.* Virch. Arch., B. 202, 1910.
51. LÖHLEIN. *De rei Falle von primärem Carcinom der Leber.* Ziegler's Beitr., LXII, 1907.
52. MACCALLUM. *Regenerative Changes in Cirrhosis of the Liver.* Journ. Am. Med. Assoc., vol. 43, 1904.
53. MACINDOE and COUNSELLER. *Primary carcinoma of the liver of possible multicentric origin occurring in a case of portal cirrhosis.* The Am. Journ. of Path., vol. 2, 1926.
54. MAU. *Primäres Carcinom der Leber.* Münch. Mediz. Woch., 1901.
55. MAFFUCCI. *Nota preventiva sul cancro primitivo del fegato.* Il Movim. Medico, XVII, 1881.
56. MALTHE. *Carcinom i Kirrotisk Liver.* Norsk Magazin f. Lager, 1879.
57. MARICONDA. *Sull'adenoma multiplo primitivo del fegato cirrotico.* Riv. Osped., n. 3, 1912.
58-59. MARKWALD. *Das multiple Adenom der Leber.* Virch. Archiv, B. 144, 1896.
60. MERKLEN. *Note sur un cas de cirrhose atrophique avec adénomatose généralisée du foie.* Nev. Mens. de Médec., 1883.
61. MIKULA und KLEIN. *Primäres Leberkarzinom bei einem Imonatigen Säugling.* Bratisl. Cék. Listy, 1927.
62. MUIR. *On Proliferation of the cells of the Liver.* Journ. of Path. and Bact., 1906.
63. NAZARI. *Contributo allo studio delle neoformazioni epiteliali associate alla cirrosi del fegato.* Policl., Sez. med., 1906.
64. PENNATO. *Cancrocirrosi del fegato.* Riv. Medica, 1897.

65. PEPERE. *I tumori maligni primitivi del fegato*. Napoli, 1902.
66. PESCAROLO. *La febbre nei tumori maligni, specie nel carcinoma.* Minerva Med., n. 27, 1929.
67. PFANNENSTILL ok SJOVALL. *Fall von Morbus Bantii, begleitet von primärem Leberkrebs*. Nord. Med. Arch., 1909.
68. POUJOL et LAGROT. *Contr. à l'étude de la lésion du foie dite « Adéno-cancer nodulaire avec cirrhose »*. Arch. d. Path. gén et exp., 1924.
69. RAUPP. *Fall von primärem Karzin. d. Leber*. Inaug. Dissert., Kiel, 1901.
70. REDAELLI. *Epatiti parenchimatose, epatiti interstiziali e tumori epiteliali del fegato*. Pavia, 1926.
71. RIBBERT. *Das maligne Adenom der Leber*. Dtsch. Mediz. Woch., 1909.
72. ROLLINO. *Sulle cancrocirrosi del fegato*. Riv. Med., 1923.
73. ROSENBUSCH. *Zur Enstehung des primären Leberkarzinoms*. Virch. Arch. B. 261, S. 326.
74. SABOURIN. *Contr. à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose*. Thèse de Paris, 1881.
75. SCHMIEDEN. *Lebercirrhose und multiple Adenombildung der Leber*. Virch. Arch., B. 159, 1900.
76. SCHWINK. *Schwangerschaft und Geburt kompliziert mit einem enorm grossen primären Leberkarzinom*. Zentr. f. Gynäk., 1881.
77. SENFFT. *Enorm Leberkrebs u. s. w.* Würzb. Med. Ztschr., 1865.
78. STAHR. *Ueber einem Fall von primärem Leberkarzinom mit multiplen Metastasen*. Inaug. Dissert., München, 1896.
79. THÖLE. *Die Chirurgie des Leberkrebses* Neue Dtsch Chir., B. 7, 1913.
80. TILLGREEN und BLOMSTRÖM. *Die Diagnose von Tumor Hepaticus und Cirrosis Hepatica*. Acta Med. Scand., B. 26, 1928.
81. TORLAND. *Primary Carcinoma of the Liver*. Northwest Med., V, 21, 1922.
82. TRAVIS. *A case of multiple primary Adenocarcinoma of the Liver with Cirrhosis*. Bull. John Hopk. Hosp., vol. 13, 1902.
83. TSCHTESTOWITCH. *Primäre Lebercarcinom*. Centr. f. allg. Path. u. Anat., Band 46, 1929.
84. WELTMANN. *Die « Zyrrhosen » der Leber*. Wien. Klin. Woch., n. 37, 1928.
85. WILLIAMSON. *Primary Carcinoma of the Liver*. Med. Clin. North Amer., V, 8, 1924
86. WULLF. *Der primären Leberkrebs*. Inaug. Dissert., Tubingen, 1876.
87. ZAHN. *Beitrage zur Aetiologie des Epithelialkrebses*. Virch. Arch. B. 117, 1889.

III.

II ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
Direttore: Prof. L. D'AMATO.

La reazione emoclasica del D'Amato per i tumori maligni

per il dott. GUIDO BOSSA, aiuto e lib. doc.

L'applicazione diagnostica della reazione emoclasica del D'Amato limitata in un primo tempo alla tubercolosi ed alla sifilide, fu poi rapidamente estesa a molte altre infezioni. Dallo stesso prof. D'Amato la reazione emoclasica fu applicata alla diagnosi delle infezioni tifoidee e dell'infezione melitense. E presto le sue ricerche, oltre a suscitare molti lavori di controllo e di conferma, spinsero anche altri studiosi ad allargare il campo delle rea-

zioni emoclasiche estendendo tale metodo di indagine alla diagnostica di altre infezioni. Così Mossetti (7) e Santoianni (8) applicarono il metodo della reazione emoclasica del D'Amato alla diagnosi dell'infezione blenorragica, Bonanno (9) studiò la stessa reazione nella echinococcosi; Fanton nella pertosse (10). Sono ancora da ricordarsi i tentativi di applicazione della stessa reazione alla diagnosi della leishmaniosi studiati da Paradiso (11), le ricerche sulla R. E. nell'infezione sperimentale da b. di Bang fatte da Bossa (6) e i tentativi per l'applicazione alla diagnosi biologica della gravidanza, studiati da Cappellani (12), Lenzi (13), e da Longo (14).

Ma sopra tutto io debbo riferire che fin dalle sue prime ricerche, il prof. D'Amato ebbe l'idea di sperimentare il suo metodo della reazione emoclasica per la diagnosi dei blastomi; e per suo consiglio e sotto la sua direzione, io iniziai fin dal 1926, nella Clinica Medica di Messina, i primi tentativi per provocare una reazione emoclasica specifica nei portatori di tumori maligni.

Queste prime ricerche furono poi riprese e continuate su più larga scala in questo Istituto di Patologia Medica di Napoli. Sono stato però fino ad ora sempre restìo a pubblicarne i risultati conscio della difficoltà e della importanza dell'argomento. E forse, per il desiderio di avere una statistica di osservazioni sempre più numerose, neanche ora mi sarei deciso a pubblicare i risultati di queste ricerche, se in questi ultimi tempi da Citelli (15-16) e da Piazza (18) non fossero stati pubblicati i risultati di analoghe ricerche compiute sullo stesso argomento.

A controllo della mia asserzione che le mie ricerche sono state iniziate già da varii anni, e da allora sempre continuate, io ho segnato, nel protocollo delle ricerche che appresso riporto, a fianco di ciascuna osservazione, la rispettiva data.

La maggior parte delle ricerche sono state compiute su infermi ricoverati nel 2° Istituto di Patologia Medica; altre ricerche (e nel protocollo esse sono segnate, e anche esse con l'indicazione della data), furono eseguite su infermi ricoverati nel reparto tumori della 1ª Clinica Chirurgica della Università di Napoli, o nella Clinica Spinelli di Napoli. Utilizzando gl'infermi di questi altri due Istituti potetti accrescere il numero delle mie osservazioni, avendo sempre un materiale scelto di infermi di neoplasmi sicuramente accertati.

Colgo ora l'occasione per esprimere i miei vivi ringraziamenti al sen. prof. G. Pascale, direttore della R. Clinica Chirurgica, ed al prof. M. Spinelli, per la cortesia con cui permisero che io utilizzassi per le mie ricerche gl'infermi ricoverati nei loro Istituti.

Notizie di tecnica. — Per raggiungere lo scopo prefisso, per vedere cioè se era possibile provocare nei portatori di tumori maligni una reazione emoclasica specifica, il problema principale da risolvere era costituito dal trovare un antigene opportuno, capace di provocare la reazione emoclasica stessa.

Cominciai col preparare varii tipi di estratti di tumori maligni che successivamente sperimentai, e mi fermai poi su un tipo di estratto acquoso,

ottenuto con la tecnica che appresso descrivo, che si dimostrò più efficace degli altri.

Questo estratto neoplastico era preparato nel modo seguente: il pezzo di tumore fresco, appena prelevato dall'organismo con intervento chirurgico, è lavato dal sangue con soluzione fisiologica, ed è privato il più possibile di connettivo, di vasi, grasso, ecc. Poi esso è ridotto in minutissimi pezzi, quasi in una poltiglia, con l'aiuto delle forbici, o anche della macchina tritacarne, a seconda della quantità di materiale. La poltiglia vien poi messa in un mortaio e, con sabbia di quarzo, pestata accuratamente ed a lungo, fino ad ottenere una pasta omogenea, in cui non sia dato di riconoscere alcun pezzo di tessuto.

La massa così ottenuta è posta poi in una bottiglia ed estratta con 10 volumi circa di soluzione fisiologica mediante agitazione continua per 3 ore. Quindi si lascia sedimentare la parte solida e si decanta la parte liquida dell'estratto su un filtro. Si filtra più volte, se occorre, per ottenere un filtrato limpido e questo filtrato, dopo aggiunta di fenolo nella proporzione del 0,5 %, viene conservato in ghiacciaia, pronto per l'uso.

Tutte le operazioni di preparazione di questo estratto erano fatte il più rapidamente possibile, in modo da evitare i fenomeni di autolisi del tessuto.

Con tale metodo mi preparai degli estratti di adeno-carcinoma mammario, di carcinoma uterino, di sarcoma uterino, di adeno-carcinoma tiroideo, di linfogranuloma.

Di questi estratti, per provocare la reazione emoclasica, adoperavo sempre quantità assai piccole (1 cc.-0,5 cc.). Ma poichè questa dose ora indicata, in fondo, non ha alcun significato, perchè il metodo di preparazione dell'estratto non ci può dir nulla sulla vera quantità di *sostanza attiva* adoperata, io mi preoccupai di volta in volta che preparavo un estratto, di saggiarne l'azione in individui sani, o in infermi di altre malattie che fungevano da controlli, in modo da esser sicuri che, con quella certa dose di quel determinato estratto, non ottenevo alcun segno di reazione emoclasica aspecifica nei controlli.

Un'altra specie di estratti neoplastici di cui mi son servito per una parte delle presenti ricerche, è stata costituita dalle così dette *isopatine* antineoplastiche preparate dal Mori (19, 20).

Lasciando da parte la quistione della natura di queste isopatine, e la quistione della loro azione terapeutica sostenuta dal Mori, io mi son servito di esse solo come di un estratto particolare di tessuto neoplastico.

Ho adoperato separatamente, a seconda del caso l'*isopatina anticancerigna monovalente* e l'*isopatina antisarcomatosa monovalente*. Solo qualche volta (come è notato nel protocollo delle osservazioni) adoperai, con meno buon risultato, l'*isopatina polivalente*.

Di queste isopatine adoperavo nelle mie ricerche 1 cmc. per volta della così detta dose III indicata dal Mori.

* * *

Gl'infermi sui quali furono fatte le ricerche erano tutti infermi con diagnosi accertata il più sicuramente possibile. Molte volte la diagnosi fu po-

tuta accertare anche istologicamente, a mezzo di biopsia, o qualche volta fu controllata, posteriormente, con il reperto della autopsia.

Per provocare la R. E. la tecnica da me seguita in queste ricerche è stata la stessa di quella dettata dal D'Amato.

Procedevo anzitutto, negl'infermi tenuti a digiuno, alla conta dei leucociti del sangue, conta eseguita con la massima scrupolosità e ripetuta varie volte, in modo da utilizzare il valore medio di parecchie conte di leucociti.

Iniettavo poi per via ipodermica l'estratto neoplastico in dose che era sempre la stessa per lo stesso estratto, e che si era in precedenza dimostrata inefficace a provocare la leucopenia negl'infermi di controllo.

Procedevo poi di nuovo, dopo mezz'ora dalla iniezione, alla seconda conta dei leucociti, ripetendo anche ora la conta più volte, per utilizzare la media di diverse conte.

Riguardo all'interpetrazione dei risultati, seguendo il metodo indicato dal D'Amato, ho considerato positive quelle reazioni in cui ho ottenuto una diminuzione di almeno mille leucociti per mmc. di sangue; ho considerato negative le reazioni in cui il numero dei leucociti è diminuito solo di qualche centinaio, oppure è rimasto costante, oppure è aumentato; ho considerato dubbie le reazioni accompagnate da diminuzione di 600-800 leucociti.

Debbo infine notare che in queste ricerche io mi son limitato a studiare le variazioni del numero dei leucociti prodotte dall'iniezione degli estratti neoplastici, considerando il fenomeno leucopenia, quando si verifica con intensità sufficiente, come esponente di tutta la reazione emoclasica. Ricorderò infatti che, come ha dimostrato D'Amato nelle sue varie ricerche sulle applicazioni diagnostiche della R. E., la leucopenia è il fenomeno più costante e più cospicuo tra i varii cambiamenti della crasi sanguigna che accompagnano la crisi emoclasica. Questo concetto fu confermato anche dalle mie ricerche sulle infezioni sperimentali (5), ed è stato accettato dalla maggior parte degli osservatori che si sono occupati in seguito della R. E. del D'Amato.

PROTOCOLLO DELLE RICERCHE.

Osservazione I (gennaio 1927). — Car. S. Linfosarcoma del mediastino. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 1.

Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo mezz'ora dall'iniezione: 6000 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione II (gennaio 1927). — Bar. Gelsom. Peritonite neoplastica. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 1.

Leucociti a digiuno: 6500 per mmc. di sangue; dopo mezz'ora dall'iniezione: 5200 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione III (dicembre 1927). — Ped. Gius. Linfosarcoma del mediastino. Antigene: 1 cmc. estratto di sarcoma uterino N. 2.

Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 8000 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione IV (dicembre 1927). — Grand. Rosa. Adeno-carcinoma tiroideo con stenosi esofagea. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 3.

Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7000 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione V. — La stessa inferma. Operata di una parziale asportazione del tumore; si allestisce con il tumore asportato un estratto. Con 0,5 cmc. di questo estratto autogeno, si provoca la R. E.

Leucociti a digiuno: 7500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 5200 per mmc. di sangue.

R. E. fortemente positiva.

Osservazione VI (gennaio 1928). Clinica Spinelli. — Sig.ra Ab. Carcinoma uterino. Antigene: 0,5 cmc. di estratto di adeno-carcinoma tiroideo. (V. sopra).

Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 5200 per mmc. di sangue.

R. E. dubbia.

Osservazione VII (gennaio 1928). Clinica Spinelli. — Mong. Carcinoma mammario. Antigene: 0,5 cmc. estratto di adeno-carcinoma tiroideo. (V. sopra).

Leucociti a digiuno: 5500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4200 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione VIII (gennaio 1928). Clinica Spinelli. — N. N. Carcinoma uterino. Antigene: 0,5 cmc. estratto di adeno-carcinoma tiroideo. (V. sopra).

Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7200 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione IX (febbraio 1928). — Col. Maria. Neoplasma della testa del pancreas. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 4.

Leucociti a digiuno: 7500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6300 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione X (marzo 1928). — Fratt. Ang. Carcinoma gastrico. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 4.

Leucociti a digiuno: 12.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 11.400 per mmc. di sangue.

R. E. dubbia.

Osservazione XI (marzo 1928). — Sant. Ang. Neoplasma della tiroide con metastasi ossee. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori: dose III.

Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7800 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione XII (maggio 1928). — De Lu. L. Peritonite neoplastica. Antigene: 1 cmc. estratto carcinoma mammario N. 5.

Leucociti a digiuno: 14.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 13.000 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XIII (giugno 1928). Clinica Spinelli. — De Mart. Carcinoma uterino. Antigene: 1 cmc. estratto carcinoma mammario N. 5.

Leucociti a digiuno: 15.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione 14.000 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XIV (giugno 1928). Clinica Spinelli. — La stessa inferma. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori: dose III.

Leucociti a digiuno: 16.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 14.000 per mmc. di sangue.

R. E. fortemente positiva.

Osservazione XV (giugno 1928). Clinica Spinelli. — Di Genn. Carcinoma del collo uterino. Ha fatto recentemente intense cure radioterapiche. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori: dose III.

Leucociti a digiuno: 12.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 12.000 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione XVI (giugno 1928). Clinica Spinelli. — Nap. Teresa. Carcinoma del collo uterino. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori.

Leucociti a digiuno: 4000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 3000 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XVII (giugno 1928). Clinica Spinelli. — Martign. Giov. Carcinoma collo e corpo uterino. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori.

Leucociti a digiuno: 10.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione 8000 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XVIII (luglio 1928). Clinica Spinelli. — Lau. N. Carcinoma utero e vagina. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori.

Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6200 per mmc. di sangue.

R. E. dubbia.

Osservazione XIX (luglio 1928). Clinico Spinelli. — Tanz. Maria. Carcinoma uterino. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori.

Leucociti a digiuno: 10.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 8800 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XX (luglio 1928). Clinica Spinelli. — Todisco. Fibro-sarcoma uterino. Antigene: isopatina antisarcomatosa Mori.

Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6800 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XXI. — Santan. Raf. Sarcoma retroperitoneale con metastasi al fegato. Antigene: isopatina antisarcomatosa Mori.

Leucociti a digiuno: 4000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4200 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

OSSERVAZIONE XXII (novembre 1928). Clinica Spinelli. — Sarac. Gaet. Scirro mammario; operato e poi riprodotto; irradiato fortemente recentemente. Antigene: isopatina ex scirro mamm. Mori.

Leucociti a digiuno: 3000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 3000 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

OSSERVAZIONE XXIII (dicembre 1928). Clinica Spinelli. — Sport. Rosa. Carcinoma uterino. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori: dose III.

Leucociti a digiuno: 12.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 9000 per mmc. di sangue.

R. E. fortemente positiva.

OSSERVAZIONE XXIV (dicembre 1928). — Cozz. Ang. Carcinoma piccola curvatura dello stomaco. Antigene: 0,8 cmc. estratto di carcinoma uterino n. 6.

Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 5800 per mmc. di sangue.

R. E. fortemente positiva.

OSSERVAZIONE XXV. (gennaio 1929). — Maione N. Carcinoma dell'ampolla di Vater. Antigene: 0,8 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 6.

Leucociti a digiuno: 10.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 9800 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

OSSERVAZIONE XXVI (marzo 1929). — Lib. L. Linfogranuloma maligno. Antigene: isopatina antisarcomatosa Mori.

Leucociti a digiuno: 5000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4800 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

OSSERVAZIONE XXVII. — Lo stesso infermo. Gli si preleva con biopsia una linfoghiandola in cui l'esame istologico mostra le note del linfogranuloma. Si prepara con questo materiale un estratto. Con iniezione di 0,5 cmc. di questo estratto autogeno si ha il seguente risultato:

Leucociti a digiuno: 5400 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4000 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

OSSERVAZIONE XXVIII (giugno 1929). — Sell. G. Carcinoma prostatica con metastasi osse. Antigene: 0,5 cmc. estratto di carcinoma mammario N. 7.

Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6000 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

OSSERVAZIONE XXIX (giugno 1929). — Scelz Leop. Epitelioma della vescica. Antigene: 0,5 cmc. estratto di carcinoma mammario N. 7.

Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6600 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

OSSERVAZIONE XXX (giugno 1929). — D'Al. M. Carcinoma dell'omento. Antigene: 0,5 cmc. estratto di carcinoma mammario N. 7.

Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4900 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XXXI (maggio 1929). — Gallo N. Linfogranulomatosi addominale. Antigene: 0,5 cmc. di estratto di ghiandola linfogranulomatosa ottenuta dall'infermo. Lib. (v. Oss. XXVII).

Leucociti a digiuno: 4000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 3000 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XXXII. — Lo stesso infermo. Antigene isopatina anticarcinomatosa Mori dose III.

Leucociti a digiuno: 4500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4300 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione XXXIII (settembre 1929). Clinica Chirurgica. — Renda Ang. Scirro mammario. Antigene: isopatina ex scirro mammario Mori.

Leucociti a digiuno: 14.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 12.000 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XXXIV (settembre 1929). Clinica Chirurgica. — Giordano M. Scirro mammario. Antigene: isopatina ex scirro mammi Mori.

Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6500 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione XXXV (settembre 1929). Clinica Chirurgica. — Cord. Silvio. Osteoma frontale. Antigene: isopatina anticarminomatosa Mori.

Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6000 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione XXXVI (settembre 1929). Clinica Chirurgica. — Sar. Fel. Carcinoma mamm. Antigene: isopatina ex scirro mamm. Mori.

Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6800 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XXXVII (ottobre 1929) Clinica Chirurgica. — Bucci G. cancro della lingua. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori.

Leucociti a digiuno: 11.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 11.400 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione XXXVIII. — La stessa inferma. Antigene: isopatina antineoplastica polivalente.

Leucociti a digiuno: 10.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 10.200 per mmc. di sangue.

R. E. negativa.

Osservazione XXXIX (ottobre 1929). — Caian. A. Scirro mammario. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 8.

Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6800 per mmc. di sangue.

R. E. positiva.

Osservazione XL (ottobre 1929). — Cat. Cel. Cancro dello stomaco. Antigene: 1 cmc estratto di carcinoma uterino N. 8.

Leucociti a digiuno: 9000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 8000 per mmc. di sangue.
R. E. positiva.

OSSERVAZIONE XLI (ottobre 1929). — Lig. L. Cancro dello stomaco. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 8.
Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6800 per mmc. di sangue.
R. E. negativa.

OSSERVAZIONE XLII (ottobre 1929). Clinica Chirurgica. — Fer. G. Neoplasma del fegato. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 8.
Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 5000 per mmc. di sangue.
R. E. positiva.

OSSERVAZIONE XLIII (marzo 1929). — Satur. Mar. Peritonite neoplastica. Antigene: isopatina anticarcinomatosa Mori dose III.
Leucociti a digiuno: 9000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 8600 per mmc. di sangue.
R. E. negativa.

OSSERVAZIONE XLIV (giugno 1929). — Iov. G. Sarcoma epatico. Antigene: isopatina antisarcomatosa dose III.
Leucociti a digiuno: 10.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 8800 per mmc. di sangue.
R. E. positiva.

OSSERVAZIONE XLV (dicembre 1929). — Pol. L. Epitelioma della lingua. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 8.
Leucociti a digiuno: 10.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 8800 per mmc. di sangue.
R. E. positiva.

OSSERVAZIONE XLVI (gennaio 1930). — Giann. T. Linfogranuloma maligno. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 8
Leucociti a digiuno: 15.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 14.600 per mmc. di sangue.
R. E. negativa.

OSSERVAZIONE XLVII. — La stessa inferma. Si è asportata oon biopsie una linfoghiandola in preda al processo linfogranulomatoso, e se ne prepara un estratto. Con l'iniezione di 0,5 cmc. di questo estratto autogeno, si ha il seguente risultato:
Leucociti a digiuno: 14.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 12.000 per mmc. di sangue.
R. E. positiva fortemente.

OSSERVAZIONE XLVIII (febbraio 1930). — R. G. Neoplasma degli annessi. Antigene: 0,7 cmc. di estratto di carcinoma mammario N. 9.
Leucociti a digiuno: 10.000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 9600 per mmc. di sangue.
R. E. negativa.

OSSERVAZIONE XLIX (febbraio 1930). — Napol. M. Carcinoma mammario. Antigene: 0,7 cmc. di estratto di carcinoma mammario N. 9.
Leucociti a digiuno: 9000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7000 per mmc. di sangue.
R. E. positiva.

Osservazione L. — La stessa inferma. Antigene: isopatina antisarcomatosa Mori dose III.
Leucociti a digiuno: 8500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 8200 per mmc. di sangue.
R. E. negativa.

Osservazione LI. — La stessa inferma. Antigene: isopatina antineoplastica polivalente Mori dose III.
Leucociti a digiuno: 8500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7800 per mmc. di sangue.
R. E. dubbia.

Osservazione LII. — La stessa inferma. Antigene: 0,5 cmc. di estratto di ghiandola linfogranulomatosa ottenuta dall'inferma Gianneo (v. oss. 47ª).
Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7800 per mmc. di sangue.
R. E. negativa.

Osservazione LIII (febbraio 1930). — Di Ser. Bon. Carcinoma gastrico. Antigene: 0,7 cmc. di estratto di carcinoma mammario N. 9.
Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4500 per mmc di sangue.
R. E. positiva.

Osservazione LIV (marzo 1930). — Fior. L. Carcinoma gastrico. Antigene: 0,7 cmc. estratto di carcinoma mammario N 9.
Leucociti a digiuno: 5000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4400 per mmc. di sangue.
R. E. dubbia.

Osservazione LV (marzo 1930). — D'and. Al. Neoplasia maligna del rene destro. Antigene: 0,7 cmc. di estratto di carcinoma mammario N. 9.
Leucociti a digiuno: 7600 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6400 per mmc. di sangue.
R. E. positiva.

Osservazione LVI (aprile 1930) — Mar. Cr. linfosarcoma di Krundradt. Antigene: isopatina antisarcomatosa Mori.
Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 5600 per mmc. di sangue.
R. E. negativa.

Osservazione LVII (maggio 1930) — Squill. Sav. Linfosarcoma delle ghiandole inguinali e della milza. Antigene: isopatina antisarcomatosa Mori.
Leucociti a digiuno: 5000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4800 per mmc. di sangue.
R. E. negativa.

Osservazione LVIII (maggio 1930). — Noc. Carm. Carcinoma del fegato. Antigene: 1 cmc. estratto di carcinoma uterino N. 10.
Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6800 per mmc. di sangue.
R. E. positiva.

CONTROLLI.

A scopo di controllo furono sempre iniettati in individui sani, o affetti da altre malattie, gli stessi estratti neoplastici serviti per le surriferite ri-

cerche. Le iniezioni furono fatte con dosi uguali, o anche maggiori, di quelle che erano riuscite a provocare la R. E. nei portatori di blastomi.

Di questi controlli riporto qui appresso un elenco, che per brevità è molto meno lungo di quanto potrebbe essere per le numerose prove di controllo eseguite.

1) Dicembre 1927. — Iacov. L. Echinococcosi del pulmone.
Si inietta 1 cmc. dell'estratto di carcinoma uterino N. 3.
Leucociti a dig'uno: 9000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 8800 per mmc. di sangue.
R. E. —

2) — La stessa inferma.
Si inietta 1 cmc. di estratto di adeno-carcinoma tiroideo (dell'inferma Grandelli).
Leucociti a digiuno: 8500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 8200 per mmc. di sangue.
R. E. —

3) Marzo 1928. — Ted. Ant. Enterocolite.
Si inietta 1 cmc. di estratto di carcinoma uterino N. 4.
Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue; dopo l'iniez'one: 7200 per mmc. di sangue.
R. E. —

4) Maggio 1928. — D. e L. M. Epato-splenomegalia luetica.
Si inietta 1 cmc. di estratto di carcinoma mammario N. 5.
Leucoc'ti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 5700 per mmc. di sangue.
R. E. —

5) Dicembre 1928. — Esp. C. Arteriosclerosi.
Si inietta 1 cmc. di estratto di carcinoma uterino N. 6.
Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7600 per mmc. di sangue.
R. E. —

6) maggio 1929. — Della M. E. Linfomi latero-cervicali tubc.
Si inietta 0,5 cmc. di estratto di linfoghiandola linfogranulomatosa tolta all'infermo Lib. (V Oss. 27ª).
Leucociti a digiuno: 4500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 4200 per mmc. di sangue.
R. E. —

7) Magg'o 1929. — Mar. Vinc. Cisti di echinococco del pulmone.
Si inietta 1 cmc. di estratto di carcinoma mammario N. 7.
Leucociti a digiuno: 7500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7400 per mmc. di sangue.
R. E. —

8) Settembre 1929. Clinica Chirurgica — Di Stef. A. Stenosi pilorica da ulcera.
Si inietta isopatina anticarcinomatosa Mori, dose III.
Leucociti a digiuno: 8000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7800 per mmc. di sangue.
R. E. —

9) Settembre 1929. — Menz. Ang. Gozzo cistico.
Si inietta isopatina antisarcomatosa Mori, dose III.
Leucociti a digiuno: 7200 per mmc. di sangue: dopo l'iniezione: 7600 per mmc. di sangue.
R. E. —

10) Novembre 1929. — Carop. Vinc. Cirrosi epatica.
Si inietta isopatina antineoplastica polivalente Mori dose III.
Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue: dopo l'iniezione: 7200 per mmc. di sangue.
R. E. —

11) Dicembre 1929. — Durast. G. Ulcera gastrica.
Si inietta isopatina ex scirro mamm. Mori, dose III.
Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6800 per mmc. di sangue.
R. E. —

12) Febbraio 1930. — Manfr. E. Ulcera duodenale.
Si inietta 1 cmc. di estratto di carcinoma mammario N. 9.
Leucociti a digiuno: 7500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7700 per mmc. di sangue.
R. E. —

13) Marzo 1930. — De Sim. E. Colite.
Si inietta 1 cmc. di estratto di carcinoma mammario N. 9.
Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 5500 per mmc. di sangue.
R. E. —

14) Aprile 1930. — D. N. Maria. Nevrosi isterica.
Si inietta 1 cmc. di estratto di carcinoma uterino N. 10.
Leucociti a digiuno: 5800 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 5500 per mmc. di sangue.
R. E. negativa.

Infine riferisco qui appresso alcune altre ricerche di controllo eseguite in senso opposto, cioè consistenti nella iniezione, in individui cancerosi, di sostanze indifferenti (preparati proteici, o estratti di organi sani).

15) T. Maria (V. Oss. n. 19). Carcinoma uterino.
Si inietta 0,8 cmc. di Caseal.
Leucociti a digiuno: 10.500 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 10.200 per mmc. di sangue.
R. E. —

16) C. Ang. (V. Oss. n. 24). Carcinoma dello stomaco.
Si inietta 1 cmc. di siero normale di cavallo.
Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 7200 per mmc. di sangue.
R. E. —

17) C. Maria. (V. Oss. n. 9). Neoplasma della testa del pancreas.
Si inietta 1 cmc. di estratto muscolare preparato in modo analogo agli estratti neoplastici.
Leucociti a digiuno: 7000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6800 per mmc. di sangue.
R. E. —

18) Sell. G. (V. Oss. n. 28). Carcinoma prostatico
Si inietta 1 cmc. di estratto di utero sano di cagna preparato in modo analogo agli estratti neoplastici.
Leucociti a digiuno: 6000 per mmc. di sangue; dopo l'iniezione: 6400 per mmc. di sangue.
R. E. —

CONSIDERAZIONI.

La prima considerazione, che si può ricavare dall'esame dei protocolli delle ricerche sopra riferite, è che negli individui presi come controlli perchè non portatori di blastomi, la iniezione dei varii estratti neoplastici da me adoperati, nelle dosi sopra specificate, non produce leucopenia apprezzabile, cioè non produce una reazione emoclasica.

Posto ciò, se passiamo ad esaminare le ricerche fatte negl'infermi cancerosi, troviamo che su un totale di 58 esperienze, in 30 casi la iniezione di un estratto neoplastico riuscì a provocare la leucopenia caratteristica della R. E. positiva; in 5 casi si ebbe una debole leucopenia, cioè una R. E. dubbia; e nel resto dei casi la R. E. fu negativa. Altrimenti possiamo dire che negli infermi cancerosi esaminati, con gli estratti adoperati, si è ottenuta una R. E. positiva solo nel 51,7 % dei casi.

D'altra parte abbiamo visto che negli stessi individui cancerosi, in cui con un estratto neoplastico opportuno si era ottenuta la R. E., l'iniezione invece di preparati proteici indifferente, o di estratti di organi sani, non produce la leucopenia caratteristica.

Possiamo quindi conchiudere che il fenomeno della R. E., ottenuta in individui cancerosi con iniezione di opportuni estratti neoplastici, *è un fenomeno specifico, ma non costante*. Specifico, perchè non lo si ottiene nei sani con gli stessi estratti neoplastici, nè lo si ottiene nei cancerosi con l'iniezione di preparati indifferenti; ma non costante, perchè nelle nostre osservazioni sui cancerosi si è verificato solo nel 51,7 % dei casi.

Per spiegarci questa scarsa costanza del fenomeno dobbiamo fermarci su alcuni fatti osservati i quali mostrano, nella natura dell'estratto neoplastico, uno dei fattori importanti pel determinismo del fenomeno della R. E.

Quando, come nelle osservazioni 5ª, 27ª, 47ª abbiamo potuto ottenere con materiale di biopsia, un estratto autogeno, ed abbiamo poi sperimentato questo estratto negli stessi individui portatori del tumore, abbiamo sempre ottenuto una R. E. fortemente positiva.

E da un esame generale delle ricerche fatte sui cancerosi risulta che, quando abbiamo sperimentato un estratto neoplastico ottenuto con tumore della stessa specie istologica di quello portato dal malato, abbiamo con molta costanza (superiore certo al 51 %) ottenuta la R. E. positiva.

Quando invece abbiamo sperimentato un estratto di tumore di specie molto diversa da quella del tumore da cui era affetto l'infermo, non abbiamo ottenuta la R. E. Dimostrative sono ad esempio le osservazioni 49ª, 50ª, 52ª: nell'inferma, affetta da carcinoma della mammella, l'estratto di carcinoma mammario produce la R. E. chiaramente positiva, mentre l'estratto di linfogranuloma, o l'isopatina antisarcomatosa sono inefficaci. L'osservazione 51ª, fatta anche sulla stessa inferma, ci dice poi che anche l'iniezione di un estratto polivalente, fatto cioè con varie specie di tumori, non è mai tanto efficace, al fine di provocare la R. E., come l'iniezione dell'estratto di un solo tumore omologo.

A dimostrare l'importanza che si deve attribuire alla natura dell'estratto e al modo come esso è stato preparato, è opportuno che io faccia la seguente considerazione a proposito degli estratti da me adoperati.

In una parte delle mie ricerche io ho adoperato come antigene estratti di tumore preparati da me stesso con la tecnica sopra indicata; in altre ricerche ho adoperato come antigene le così dette isopatine di Mori, preparate con tecnica tutta diversa, come è detto nel lavoro del Mori.

Le ricerche, fatte con estratti da me preparati, sono state complessivamente 33; e tra queste 21 sono state positive, (R. E. positiva nel 63 % dei casi); le ricerche fatte con le isopatine sono state 25 e tra queste 9 sono state positive (R. E. positiva nel 33 % dei casi).

Nel confrontare questi risultati è necessario tener conto che, nella prima categoria soltanto, vengono a capitare le ricerche in cui ho potuto adoperare vaccino autogeno, ricavato cioè dallo stesso tumore portato dall'infermo, mentre nella seconda categoria (ricerche con le isopatine), per ovvie ragioni, non poteva verificarsi mai il caso di adoperare antigeni autogeni.

Ma, anche tenuto conto di queste poche ricerche fatte con antigeni autogeni, resta sempre il fatto che la percentuale di positività delle reazioni fu molto più alta con una specie di estratti, anzi che con l'altra, cioè resta confermata l'importanza grande della natura dell'estratto adoperato per la R. E. nei tumori.

Mi affretto d'altra parte subito a far notare che anche nelle ricerche fatte con le isopatine Mori il concetto della specificità della reazione si è trovato assolutamente esatto, perchè nelle numerose ricerche di controllo fatte con le isopatine di Mori in individui sani o infermi di altre malattie, non ho mai ottenuto leucopenia apprezzabile, cioè non ho mai ottenuto la reazione emoclasica.

(Nel protocollo riportato delle reazioni di controllo sono riferiti quattro casi di controllo con le isopatine, casi scelti tra numerose altre reazioni di controllo eseguite, con lo stesso risultato negativo).

Alcune osservazioni riferite nel protocollo delle ricerche, dimostrano inoltre che vi sono stati dei casi in cui, pur avendo iniettato un estratto omologo, cioè estratto di tumore della stessa specie di quello portato dal malato, non ho ottenuto la R. E. Valga l'esempio delle osservazioni 33ª e 34ª. Due inferme di scirro mammario, ricevono tutte e due la stessa isopatina, preparata, appunto da scirro mammario: in un caso, si ha una forte leucopenia, nell'altro si ha invece leucocitosi.

Questo, ed altri casi simili tra quelli registrati, dimostrano che per ottenere la R. E. nei cancerosi, non è sufficiente l'uso di un estratto neoplastico omologo, ma occorre tener conto di altri fattori legati certamente all'organismo canceroso.

E, del resto, possiamo immaginare facilmente che svariati fattori, quali la natura del tumore, la sede del tumore, l'azione esercitata da esso su alcuni organi importanti e sulle condizioni generali di tutto l'organismo, possano, tutti questi fattori, influenzare molto una reazione così delicata quale è la R. E.

E' probabile anche che alcuni fattori terapeutici influenzino molto la R. E. nei cancerosi; perciò ho appositamente notato a proposito delle osservazioni 15ª e 22ª che quegl'infermi erano stati sottoposti a intense cure radioterapiche.

Del resto l'importanza che le condizioni dell'organismo hanno per il determinismo della R. E. è stato ben dimostrato dalle ricerche del D'Amato e di altri osservatori nel campo delle malattie infettive. Non fa quindi meraviglia il dover ammettere qualche cosa di analogo anche per la R. E. nei cancerosi.

*
* *

E' ora giunto il momento di paragonare i risultati delle mie ricerche con quelli delle ricerche di Citelli e Piazza.

Essi con ricerche analoghe alle mie, sono arrivati alla conclusione che, iniettando nei cancerosi estratti di tumori maligni, si provoca una reazione emoclasica specifica e costante nella massima parte dei casi.

Ora che la R. E. ottenuta nei cancerosi con il metodo del D'Amato e con iniezione di estratto neoplastico omologo, sia un fenomeno specifico, risulta anche dalle mie ricerche e quindi su questo punto l'accordo è completo.

Un altro punto, sul quale le mie ricerche concordano con quelle di Citelli, riguarda l'importanza di adoperare, per provocare la R. E., un estratto di tumore della stessa specie di quello da cui è affetto l'infermo.

L'unico punto sul quale apparentemente vi ha discordanza tra le mie ricerche e quelle di Citelli e Piazza, riguarderebbe la costanza con cui la R. E. sarebbe positiva nei cancerosi. In base infatti alle mie osservazioni io ho parlato di una positività del 51,7 %, mentre Piazza nell'ultimo suo lavoro, su 46 casi studiati da lui, da Citelli e da Barbera, dice che la positività raggiunge il 91,3 %.

Ma queste cifre brute ora riferite mentre, prese così senz'altro, esprimerebbero un notevole disaccordo tra le mie conclusioni e quelle di Citelli e Piazza, se sono invece valutate con molto accorgimento, mostrano che il disaccordo è in realtà molto meno forte che in apparenza.

Anzi tutto occorre tener conto del modo come sono state compilate le due statistiche. Mentre io, a bella posta, ho considerato in blocco tutte le ricerche fatte nei cancerosi con iniezione di estratti neoplastici, Piazza invece ha tenuto conto solo delle ricerche fatte con estratto omologo, cioè con estratto di tumore della stessa specie di quello da cui era affetto l'infermo.

Ma anche tenuto conto di questa circostanza, resta sempre il fatto che nelle mie ricerche la positività della R. E. nei cancerosi è meno costante che nelle ricerche di Citelli-Piazza.

Per spiegarci queste differenze dobbiamo riportarci alle considerazioni che già ho esposte a proposito della costanza della R. E. e dei fattori che presumibilmente hanno molta importanza a questo riguardo.

Anzitutto molta importanza bisogna attribuire all'estratto neoplastico adoperato, ed alla tecnica con cui è preparato.

In verità la tecnica, da me seguita nella preparazione dell'estratto neoplastico, somiglia molto a quella seguita da Citelli per la preparazione del suo vaccino neoplastico, ma certamente l'isopatina Mori di cui mi sono in alcuni casi servito è un estratto ottenuto con un procedimento del tutto diverso.

Ed a questo proposito capita opportuno il ricordare la differenza già notata tra i risultati ottenuti con l'uso di estratti neoplastici preparati da me con tecnica analoga a quella seguita da Citelli, e i risultati ottenuti con l'uso delle isopatine di Mori (63 % di reazioni positive nelle prime ricerche; 33 % di reazioni positive nelle altre).

Debbo però subito osservare che nella preparazione dell'estratto di carcinoma N. 9, io a bella posta ho cercato di seguire scrupolosamente la tecnica consigliata dal Citelli per la preparazione del suo vaccino. Feci una triturazione del tumore accuratissima, ricorsi dopo alla spremitura della massa con la pressa idraulica, posi particolare cura perchè tutte le opera-

zioni di preparazione dell'estratto fossero fatte il più sollecitamente possibile per evitare fenomeni di autolisi. Ma con tutto questo i risultati ottenuti con questo estratto in fondo non differiscono, per la costanza della R. E., da quelli ottenuti con gli altri estratti neoplastici da me preparati.

A questo punto debbo fare subito però un'altra considerazione. Quando parliamo di tecnica seguita nel preparare un certo estratto neoplastico, e quando vogliamo paragonare i risultati ottenuti con un estratto con quelli ottenuti con un altro, non dobbiamo mai intendere che, pur avendo seguito la stessa tecnica nel preparare due estratti neoplastici, questi due estratti siano la stessa cosa e debbano dare gli stessi risultati. Poichè, in tema così oscuro quale è quello dei tumori maligni, nessuno ci può dire quanto veramente sia attivo un estratto neoplastico e quanto non differiscano tra loro due estratti preparati sì con la stessa tecnica, ma in tempi diversi, con tumori diversi. Ora possiamo benissimo ammettere che la dose iniettata, della ignota sostanza attiva, nelle reazioni emoclasiche per i tumori, abbia grande importanza; abbia una importanza analoga, per esempio, a quella che spetta alla dose di vaccino che si inietta per ottenere la reazione emoclasica nelle infezioni tifoidee, e che fu da me messa in rilievo con minute ricerche nelle infezioni tifoide sperimentali (5).

Infine, per quanto riguarda l'estratto neoplastico, molta importanza spetta, come abbiamo visto, alla natura del tumore con cui fu preparato l'estratto, ed alla sua identità o meno con il tumore da cui è affetto l'infermo su cui poi si sperimenta.

E infine bisogna che io mi richiami alle considerazioni che già ho fatte sulla importanza che, nel determinismo della R. E. nei cancerosi, debbono avere molti fattori legati all'organismo su cui si sperimenta; cioè natura del tumore, sede del tumore, azione del tumore su organi interni importanti, condizioni generali dell'organismo, ecc.

A proposito della sede del tumore p. es. è opportuno considerare che dalle ricerche di Barbera (17) risulta che negli epiteliomi cutanei superficiali la R. E. manca quasi sempre. Così pure poco costante dallo stesso Barbera fu trovata la R. E. negli epiteliomi delle mucose, p. es. epitelioma della lingua; e questo coincide con quanto ho riscontrato anche io: in due casi di carcinoma della lingua, ho avuto la reazione positiva in un caso, negativa nell'altro.

Ma naturalmente bisogna tener conto che, quando si parla di importanza della sede del tumore, della grandezza del tumore, dell'organo colpito, le cose non stanno mai così semplicemente, come a prima vista potrebbe apparire. Tumori piccoli possono aver dato metastasi a distanza e possono aver dato reazioni generali importanti sull'organismo; tumori della pelle o delle mucose possono essersi approfonditi in tessuti più profondi, possono aver dato tali metastasi, che per quanto nascoste, facciano comportare i tumori stessi non più come tumori superficiali, ma come tumori di organi interni, ecc.

Se si tien conto di tutte queste considerazioni la differenza sulla percentuale di positività della R. E. trovata da me e da Citelli-Piazza, perde ogni valore. Il problema della patologia e della clinica dei tumori maligni è talmente complesso ed oscuro, che per ricerche in questo campo occor-

rono casistiche numerose per arrivare a conclusioni di ordine generale. Ora le casistiche riportate sia da me, sia da Citelli-Piazza, sono assai limitate perchè si possa dar molto valore alla differenza riscontrata.

Come ho dichiarato in principio, già da diversi anni avevo iniziato le presenti ricerche, ed era appunto mio proposito di raccogliere una statistica molto larga e numerosa prima di pubblicarne le conclusioni. Mi son deciso ora a comunicare i risultati fino ad oggi ottenuti, perchè intanto una conclusione importante deriva già dalle mie ricerche, ed è quella della specificità della R. E. per i tumori maligni, conclusione identica a quella a cui arrivano Citelli e Piazza con le ricerche loro.

Col presente lavoro io ho voluto anche rivendicare al mio Maestro, prof. D'Amato, l'idea di sperimentare il suo metodo della Reazione Emoclasica per la diagnostica dei tumori maligni, ed ho voluto dimostrare, come, per i risultati già raggiunti e per la importanza dell'argomento, queste ricerche meritino di essere continuate ed estese su larghissima scala.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato la possibilità di provocare nei portatori di tumori maligni una reazione emoclasica specifica, mediante iniezione di estratti neoplastici.

Arriva alla conclusione che il fenomeno della R. E., ottenuta in individui cancerosi con iniezione di opportuni estratti neoplastici, è un fenomeno specifico, ma non costante. Specifico, perchè non lo si ottiene nei sani con gli stessi estratti neoplastici, nè lo si ottiene nei cancerosi, con l'iniezione di preparati indifferenti; ma non costante, perchè nelle osservazioni nei cancerosi è risultato positivo solo nel 51,7 % dei casi.

BIBLIOGRAFIA.

1. D'Amato L. Riforma Medica, p. 1047, 1921; Atti XXVII Congr. di Medicina Interna, Napoli, 1922.
2. Id. Riforma Medica, 1924, n. 42.
3. Id. Atti del Congresso di Medicina Interna. Milano, 1924.
4. Id. Riforma Medica, 1927, n. 22.
5. Id. Ibid., 1928, n. 2.
6. Bossa G. Ibid., 1929, n. 7.
7. Id. Policlinico, Sez. Prat., 1929.
8. Mossetti. Rinascenza Medica, 15 apr. 1928.
9. Santoianni. Riforma Medica, 1928, 15 maggio.
10. Bonanno. Ibid., 1927, p. 277.
11. Fanton. Clinica Pediatrica, 1928.
12. Paradiso. Pediatria, 1929.
13. Cappellani. Boll. Soc. It. Biol. speriment., 1926.
14. Lenzi. Riforma Medica, 1928, n. 4.
15. Longo. Arch. Ost. e Gin., 1928, n. 3.
16. Citelli e Piazza. Boll. della Accad. Gioemia di Catania, 1928.
17. Citelli e Carcò. Boll. della Soc. It. di Biol. sper., 1929, fasc. VI.
18. Barbera. Ibid., 1929, fasc. VII.
19. Piazza A. Minerva Medica, 1930, n. 5
20. Mori. Riforma Medica, 1927, n. 42.
21. Id. Ann. It. di Chirurgia, 1929, fasc. IX.

IV.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore incaricato: Prof. G. FUMAROLA

Equivalenza e aspecificità degli ormoni morfogenetici.

(Ricerche sperimentali).

Dott. STEFANO STEFANI, aiuto volontario.

Le presenti mie ricerche sperimentali furono già da me preannunziate in una antecedente mia pubblicazione (1), nella quale, dopo avere trattato a lungo delle opinioni oggi in corso sugli ormoni embrionali e degli esperimenti da altri e da me eseguiti sull'argomento, così concludevo: « Una delle più notevoli (questioni) è quella, ad esempio, dei limiti della *specificità* ed *aspecificità* degli ormoni embrionali...; una serie di ricerche da me intrapresa in proposito... con estratti di larva e di crisalide d'insetto, precisamente di *Bombyx Mori*, e che spero di poter completare fra non molto, potrebbe far supporre che l'azione morfogenetica degli ormoni embrionali di mammiferi superiori possa essere esercitata anche da sostanze ed ormoni elaborati da organismi ben lontani nella scala zoologica dal tipo dei mammiferi ». Queste stesse ricerche, si ricollegano, d'altra parte, ad altre eseguite da me e da Verdozzi (2) per studiare l'azione degli ormoni embrionali sui corpi lutei gravidici, ma se ne differenziano profondamente per il fine e, in parte, per il materiale adoperato.

Negli attuali esperimenti, pur restando il corpo luteo gravidico di cavia isterectomizzata la pietra di paragone, a dir così, dell'azione degli ormoni, si è cambiata totalmente la sorgente produttrice di questi, in quanto che non trattasi di sostanze estratte da feti di mammiferi (cavia, bue, maiale, pecora), bensì da organismi che, pur essendo in condizioni di rapida trasformazione (metamorfosi), non possono però essere considerati embrioni. L'embrione, infatti, si sviluppa nell'ovo, mentre la larva e la crisalide, pur ripetendo la loro origine dall'ovo, si sviluppano fuori di questo, tanto che gli ormoni che agiscono sulla loro metamorfosi e sul loro accrescimento potranno ben chiamarsi morfogenetici, ma in nessun caso ormoni embrionali, pur avendo con questi ultimi in comune alcune proprietà, quale, ad esempio, nel caso nostro, quella di prolungare la conservazione, per un tempo più o meno corrispondente alla fine della gravidanza, del corpo luteo gravidico di cavia isterectomizzata nella prima metà della gravidanza stessa. Per ottenere quest'ultimo risultato io mi ero servito in precedenti

(1) *Teorie e fatti sugli ormoni embrionali*, per il dott. STEFANO STEFANI, assistente nella Clinica Neuropsichiatrica della R. Università di Roma, in Biologie Médicale, 1927, n. 7, p. 24.

(2) C. VERDOZZI e S. STEFANI. *Ricerche sperimentali sugli ormoni embrionali*, ecc. Roma, Il Policlinico, Sezione Medica, 1924. (Dall'Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma).

mie esperienze (3) degli estratti di feti bovini, suini, ovini, bolliti e dializzati e poi iniettati a cavie gravide isterectomizzate, nei primi tempi della gravidanza e sacrificate dopo un periodo di tempo postoperatorio da 25 a 32 giorni. Il c. l. gravidico delle ovaie di dette cavie, all'esame istologico appariva, in genere, ben conservato con pochi o punto segni di regressione, mentre in cavie isterectomizzate pure nei primi tempi della gravidanza e lasciate poi come controllo, senza cioè iniezioni di sorta sia nelle esperienze mie che in quelle di Verdozzi apparivano, dopo lo stesso periodo di tempo, e, talora, anche prima spiccatissimi segni di regressione del corpo luteo gravidico. Concludevo allora che la aspecificità, la resistenza al calore, la dializzabilità di tali sostanze elaborate del feto provavano la loro natura ormonica, restando così dimostrata la notevole efficacia di ormoni embrionali nel corpo luteo di mammiferi di specie diversa da quella cui apparteneva l'embrione.

Per dimostrare sperimentalmente che eguale efficacia morfogenetica può essere esercitata anche da ormoni contenuti in organismi diversi dall'embrione, in senso stretto, e agenti su animali di tipo ben diverso, ho ora praticato due serie di esperimenti.

In una prima serie ho preso delle larve di *Bombys mori* da me allevate con foglie di gelso, a vari periodi di sviluppo, e, dopo averle ripulite esternamente, le ho tagliate in più pezzi e poi triturate finemente in un mortaio aggiungendovi una quantità di soluzione fisiologica sterile in proporzioni diverse e variabili (1 : 2, 1 : 3, 1 : 4). Ho passato poi il liquido in un matraccio sottoponendolo a una prima ebollizione. Dopo raffreddato, l'ho distribuito in tanti tubetti dializzatori ricoprendolo con un lieve strato di benzolo. Ho immerso poi i tubetti in recipienti con soluzione fisiologica sterile, ricoperta pure da benzolo e ho fatto dializzare per 24-48 ore alla temperatura dell'ambiente. Il liquido dializzato è stato messo in fialette chiuse poi alla lampada e sottoposte quindi a una nuova ebollizione in acqua per 10-15 minuti. Raffreddate, le fialette sono state poste in ghiacciaia e prelevate, man mano, per l'uso.

Gli animali da esperimento furono cavie di media grandezza operate tutte nel primo periodo di gravidanza, da quelle i cui rigonfiamenti uterini presentavano la grandezza di un cece a quelle i cui feti non oltrepassavano la lunghezza di 20 mm. Esse venivano sacrificate dopo un periodo postoperatorio di 26-31 giorni e dopo una serie di iniezioni ipodermiche quotidiane con detti estratti, complessivamente da 26 a 30 iniezioni. Le ovaie prelevate nell'autopsia venivano poste in formalina al 10 %; la colorazione si fece con l'ematossilina-eosina. I risultati della prima serie di ricerche sono riportati nella tabella A.

Da detta tabella risulta che i corpi lutei gravidici di dette cavie isterectomizzate e poi iniettate con estratti di larve di *Bombyx*, bolliti e dializzati, corrispondono per grandezza e struttura a quelli di cavie iniettate con estratti di feti bovini, suini, ovini (4). Quindi, anche nella larva d'in-

---

(3) C. Verdozzi e S. Stefani. *Ricerche sperimentali sugli ormoni embrionali*, ecc. Roma, Il Policlinico, Sez. Med., 1924.

(4) Nelle mie precedenti esperienze ho dimostrato che questi ultimi corrispondono a quelli di cavie iniettate da Verdozzi e Cavalieri con estratti di feti omologhi come questi, a loro volta, corrispondono a quelli di cavie lasciate come controllo, cioè giunte a termine di gravidanza.

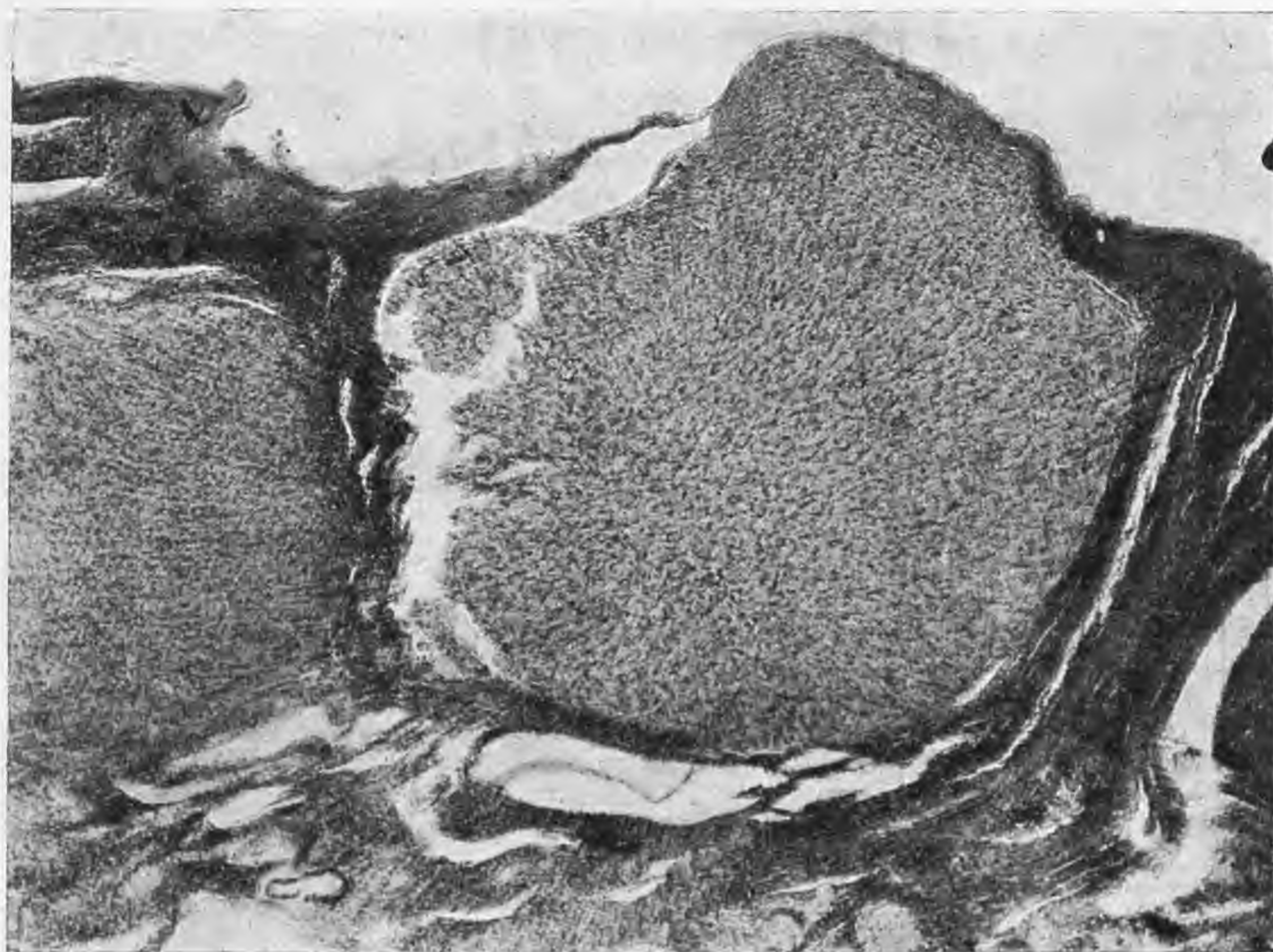



FIG 1. — Corpi lutei di cavia isterectomizzata nella prima metà di gravidanza ed iniettata con estratti di *larve* di *Bombyx Mori*. Periodo postoperatorio giorni 30 (Stefani).

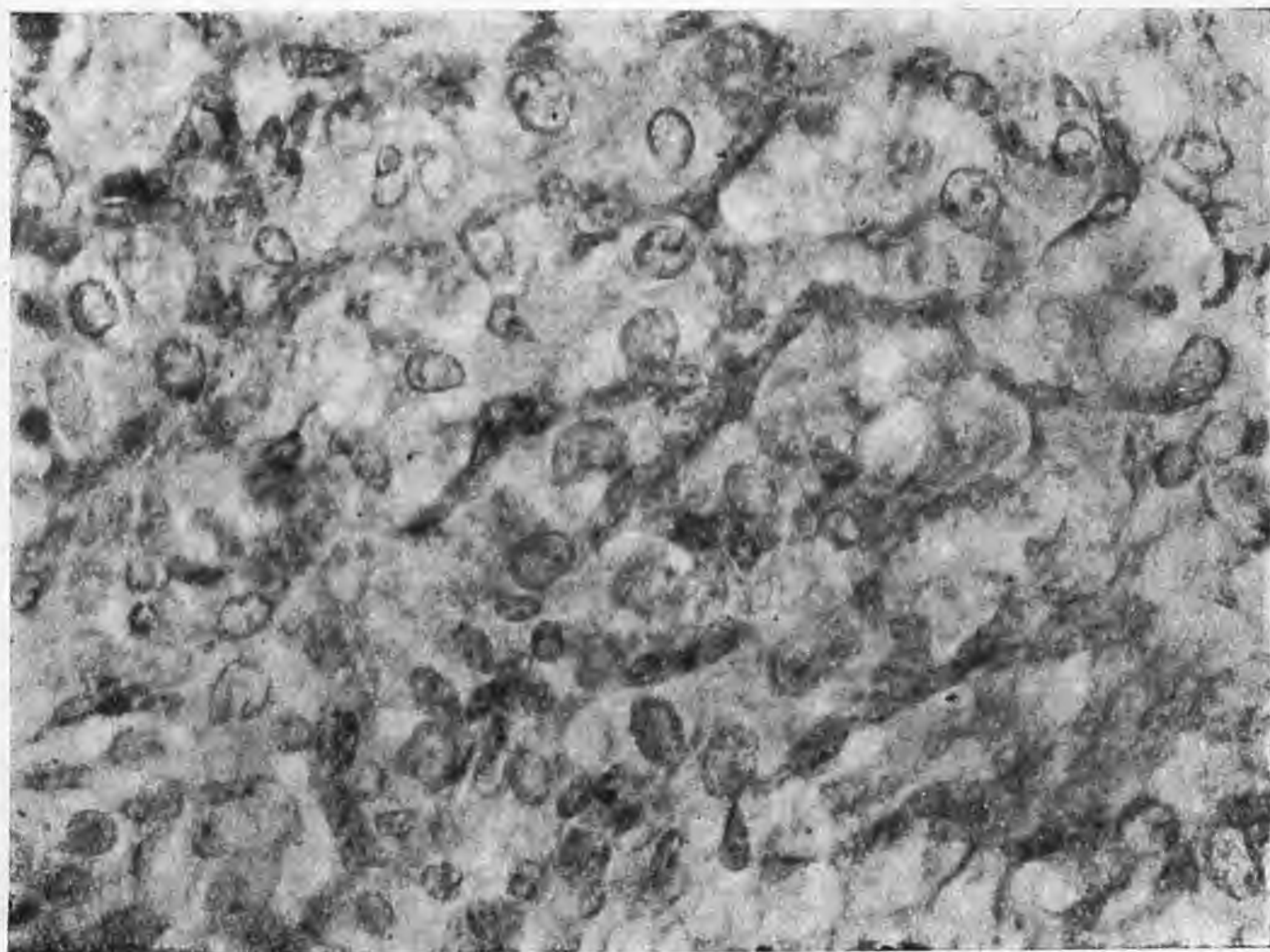



FIG 2. — Elementi cellulari in buona conservazione di corpo luteo di cavia isterectomizzata nella prima metà di gravidanza ed iniettata con estratti di *crisalidi* di *Bombyx Mori*. Periodo postoperatorio giorni 28. (Stefani).

TABELLA A.

Cavie isterectomizzate nella prima metà della gravidanza ed iniettate con estratti di larve bolliti e dializzati.

Numero di laboratorio	Feti: Numero	Feti: Lunghezza	Periodo postoperatorio in giorni	Numero delle iniezioni	Caratteri macroscopici del corpo luteo: Ovaia A	Caratteri macroscopici del corpo luteo: Ovaia B	Caratteri microscopici del corpo luteo: Ovaia A	Caratteri microscopici del corpo luteo: Ovaia B
45	3	17-18 mm.	27	26	Corpo luteo di media grandezza giallo-chiaro.	—	C. luteo grande, nettamente circoscritto dal tessuto circostante; elementi cellulari specifici ben conservati, non vascolarizzazione, assenza di elementi regressivi.	—
46	4	11-13 mm.	26	26	Corpi lutei tre, due grandi, uno più piccolo, biancastri.	Corpo luteo di media grandezza.	Tre corpi lutei, due grandi divisi da un setto di connettivo con elementi cellulari specifici in genere ben conservati, solo in parte vacuolizzati, non elementi di regressione; uno più piccolo con gli stessi caratteri.	Un corpo luteo di media grandezza, con elementi cellulari alquanto vacuolizzati, alcune travate connettivali.
61	2	Rigonfiamenti uterini come grossi ceci.	30	29	Presenza di due corpi lutei, uno grosso bianco, uno più piccolo.	Non si osserva c. l.	Presenza di due c. l., uno grande e uno più piccolo, ben circoscritti con elementi cellulari specifici ben conservati; assenza assoluta di elementi di regressione	—
65	3	Rigonfiamenti uterini come una nocciola.	30	29	Presenza di due corpi lutei grandi, giallo carichi.	C. l. piuttosto piccolo, biancastro.	Due c. l. di cui uno più grande, circoscritti, elementi cellulari specifici ben conservati, punto vacuolizzati, qualche scarso vaso alla periferia.	C. l. di media grandezza, elementi cellulari in parte vacuolizzati netta divisione dal tessuto circostante, qualche elemento vasale alla periferia.

TABELLA *B*.

Cavie isterectomizzate nella prima metà della gravidanza ed iniettate con estratti di crisalidi bolliti e dializzati.

Numero di laboratorio	Feti		Periodo postoperatorio in giorni	Numero delle iniezioni	Caratteri macroscopici del corpo luteo		Caratteri microscopici del corpo luteo	
	Numero	Lunghezza			Ovaia A	Ovaia B	Ovaia A	Ovaia B
47	3	20 mm.	30	29	C. l. grande, chiaro.	Cisti ovarica che alla sezione dà fuoruscita a un liquido chiaro, limpido. Pareti anfrattuose.	C. l. grande, ben circoscritto dal tessuto circostante; elementi cellulari specifici ben conservati, non vacuolizzati, assenza di elementi regressivi.	—
61	2	17 mm.	28	22	C. l. piuttosto piccolo, giallastro.	C. l. piuttosto grande, chiaro.	C. l. piuttosto piccolo delimitato quasi per intero dal tessuto circostante; elementi cellulari per lo più ben conservati, qualcuno vacuolizzato; qualche vaso alla periferia	C. l. di media grandezza compatto, elementi cellulari specifici ben conservati, qualche vaso alla periferia, non vacuoli.
62	2	12-15 mm.	31	30	Non si vede che un c. l. puntiforme.	C. l. grande giallo carico.	C. l. piccolissimo, ben delimitato, vacuolizzato.	C. luteo grande, ben distinto dal tessuto circostante, elementi cellulari con nuclei ben visibili e ben conservati, nessun elemento regressivo.
66	2	Rigonfiamenti uterini come grossi ceci.	28	27	C. l. di media grandezza, giallastro.	C. l. grande giallo carico.	C. l. di media grandezza, ben delimitato dal tessuto circostante, elementi cellulari ben conservati, non elementi di regressione, un solo vaso nel centro.	C. l. grande, ben circoscritto dal tessuto circostante, elementi cellulari specifici ben conservati, non elementi regressivi.

setto si trovano degli ormoni morfogenetici capaci di agire sul corpo luteo di mammiferi (cavia), con azione equivalente e aspecifica.

Nella seconda serie di esperienze, anzichè di larve di *Bombyx*, mi sono servito di crisalidi dello stesso insetto tratte fuori dal bozzolo e manipolate, col fine di averne degli estratti, precisamente come le larve della prima serie. Tutti i restanti procedimenti furono perfettamente eguali a quelli della prima serie; uguali pure furono i risultati, che sono ora riportati nella tabella B. Non credetti questa volta opportuno aggiungere una terza serie di esperimenti di controllo, isterectomizzando cavie gravide e poi lasciandole senza iniezioni per sacrificarle in ultimo ed esaminarne le ovaie, giacchè questi esperimenti furono da me già eseguiti nelle ricerche già citate nelle quali una serie di cavie così trattate presentò una spiccata e non di rado completa regressione del corpo luteo gravidico entro il medesimo spazio di tempo (5).

Dalle mie presenti ricerche risulta, pertanto, quanto segue:

1) come negli embrioni di mammifero, così anche nelle larve e crisalidi d'insetti si trovano sostanze che agiscono morfogeneticamente sul corpo luteo gravidico di mammifero (cavia) isterectomizzato;

2) dette sostanze, per la loro aspecificità, per la resistenza al calore, per la loro dializzabilità rientrano indubbiamente nella categoria degli ormoni.

Il campo dell'aspecificità ed equivalenza degli ormoni morfogenetici viene pertanto dalle presenti ricerche, di molto allargato e la serie degli ormoni od organismi produttori di ormoni forniti di tale proprietà viene aumentata.

Alla glandola interstiziale del testicolo, al corpo luteo stesso, alla tiroide, al timo classificati dal Gley tra gli ormoni di tale categoria, ritenni opportuno già di aggiungere il feto di mammifero, che il Gley metteva solo tra i produttori di ormoni ad azione fisiologica (6). Ora credo si possano aggiungere ancora la larva e la crisalide d'insetto, l'azione dei cui estratti è equivalente, come risulta dalle presenti esperienze, a quello del feto di mammifero. Non è improbabile che tale azione equivalente e aspecifica di detti ormoni morfogenetici possa esercitarsi anche su altri organi del mammifero gravido, come con altra serie di ricerche potrà forse venir da me dimostrato.

RIASSUNTO.

L'Autore, continuando la serie delle sue ricerche e pubblicazioni sugli ormoni morfogenetici, dimostra, nel presente lavoro sperimentale, che, come negli embrioni di mammiferi così anche nelle larve e crisalidi di insetto (*Bombyx Mori*), si trovano sostanze che agiscono chemiomorfoticamente sul corpo luteo gravidico di cavia isterectomizzata e che, per le loro peculiari caratteristiche, si debbono classificare tra gli ormoni morfogenetici.

(5) Vedansi i miei lavori già citati, come pure quelli di Verdozzi e Cavalieri e di Verdozzi (risp. in Archivio di Fisiologia, XVIII, 1919-20 e Archivio di Fisiologia 1914).

(6) *Teorie e fatti, ecc.*

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. Ascoli, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Marzo 1931 - IX Num. 3

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI †
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua.

(Con una Tavola a colori).

ETTORE MARCHIAFAVA (Roma).

L'argomento dell'anemia emolitica con emosiderinuria perpetua, una forma di anemia emolitica, che si differenzia dalle altre note, fu già da me trattato in due precedenti pubblicazioni in questo giornale (1).

Alle due comunicazioni precedeva il ricordo di un primo caso studiato con A. Nazari di anemia cronica emolitica progressiva, acquisita, con lieve colorazione itterica acolurica, senza splenomegalia, con eliminazione perpetua per i reni della sostanza colorante del sangue di colore rugginoso, raccolta precipuamente nei cilindri, con un solo attacco emoglobinurico, durato otto anni, con esito letale, nella sindrome di anemia grave, con il reperto anatomico di intensa emosiderosi renale.

Ora gioverà riassumere le cose già esposte riguardanti il secondo caso, per comprendere meglio la continuazione della storia clinica fino all'esito letale e le alterazioni anatomiche, che saranno brevemente esposte in questa pubblicazione.

P. C., nativo di Ancona, di anni 32, pilota aviatore dal 1918; riconosciuto idoneo e abilissimo nel corso di pilotaggio, conseguì il brevetto d'istruttore. È un giovine intelligente, colto, di ottima memoria, bene educato, coraggioso e prudente, che ama con entusiasmo il suo lavoro di viaggiatore nell'aria. Dal lato ereditario nulla da osservare:

(1) Policlinico, Sezione medica, 1928; Ibid., Sezione pratica, 1929.
Una terza comunicazione sullo stesso argomento si fece alla R. Accademia Medica di Roma nella seduta del 31 gennaio 1931.

padre e madre viventi e sani; fratelli e sorelle in buona salute. Non ha sofferto prima dell'attuale di alcuna malattia seria; fu libero da infezione sifilitica; è sobrio e temperante. Dal 1918 al 1923 soffrì parecchi traumi per infortuni aviatorii; come scontri del suo con altri apparecchi, incendio del suo apparecchio, atterraggi obbligati in siti inadatti, cadute, cappottate, ecc.

Già dal 1921 si accorse, e i compagni lo notavano, di avere le labbra pallide; nel 1922 soffrì di sciatica sinistra, nel 1924 di dolori lombari e sacrali; inoltre l'ammalato ricordava che talora, dopo notti insonni, al mattino, nel radersi la barba, notava che il bianco degli occhi aveva una tinta giallognola.

Nel 1923, in una delle regolamentari visite sanitarie, fu riconosciuto in lui uno stato anemico e gli fu imposto il riposo dal volo con suo profondo rammarico. Egli ricordava che dall'esame del sangue, fatto allora, risultò che il numero dei globuli rossi era di 2.900.000 e quello dei globuli bianchi di 7000. Negli esami di sangue fatti successivamente, il numero dei globuli rossi si mantenne intorno a quella cifra, con valore globulare normale e si notò leucopenia con aumento dei linfociti, anisocitosi, assenza o scarsezza di piastrine, assenza di globuli rossi nucleati.

Fu ricoverato nella Clinica medica di Torino (prof. Micheli), dove, dopo uno studio completo, gli fu praticata una trasfusione di sangue, che fu seguita da febbre alta preceduta da brivido intenso e prolungato, con senso di oppressione e di dolore nella regione cardiaca, con affanno, ambascia, prurito, lieve tinta subitterica ed emissione di orina di color caffè. Tale crisi di reazione cessò presto.

Uscito dopo qualche tempo dalla Clinica di Torino, sentendosi migliorato, fu addetto ad un lavoro sedentario, cui le sue forze erano sufficienti, avendo appetito e digestioni normali. Persisterono per altro il pallore, la facile stanchezza e i dolori dorso-lombari assai molesti. Consultò parecchi medici e, sebbene mancasse ogni fatto anamnestico e le reazioni biologiche risultassero negative, gli furono prescritte cure antiluetiche giudicatorie, senza alcun beneficio nè per l'anemia nè per le sofferenze dolorose.

Nella prima visita del 21 giugno 1927, quando l'ammalato venne a domandarmi di studiare la sua malattia, egli si lamentava delle sofferenze ricordate e mi raccontava che le sue orine non erano sempre di aspetto uguale: si alternavano periodi di orine chiare con poco o nullo sedimento con periodi di orine rossigne o rosso-scure con sedimento color caffè.

L'esame obbiettivo riuscì negativo, eccetto il colore anemico della pelle e della mucosa; non si potè mai palpare la milza; i denti sono sani. La tinta della pelle è bruna; le labbra sono grosse sporgenti e pallide; è alto 1,64; il peso è di 63 chili; il sistema nervoso è integro; i riflessi rotulei poco vivaci.

Le ricerche di laboratorio, cominciate il giorno della prima visita, si riferiscono al sangue e alle orine, maggiormente a queste, e se ne vedrà la ragione, che furono continuate per due anni e nove mesi circa, fino al giorno dell'esito letale.

Il numero dei globuli rossi era allora di 3.078.000; dei globuli bianchi di 4000; l'emoglobina = 63 (Fleischl); il valore globulare = 1. La formula leucocitaria era %: neutrofili, 46,5; eosinofili, 0,4; linfociti, 44; monociti, 9. La formula di Arneth non dimostrava una speciale deviazione perchè %: Classe I, 8; C. II, 29; C. III, 45; C. IV, 15; C. V, 3.

L'esame morfologico dei globuli rossi dimostrò: notabile anisocitosi con microciti e macrociti; di questi alcuni pallidi (anisocromia); si vedono inoltre alcune ombre di globuli rossi di vario volume, fra globuli rossi ben colorati. La poichilocitosi è invece scarsa, come è scarsa la policromatofilia; nè si vedono emazie punteggiate con le colorazioni May-Grunwald-Giemsa e con bleu di metilene. Sono assenti le piastrine.

Le prove della resistenza globulare furono praticate due volte con risultati identici: cioè, per la resistenza massima 0,28 %; per la resistenza minima 0,40 %.

L'esame spettroscopico del siero del sangue, eseguito una volta, non rivelò la presenza della emoglobina. La reazione di van der Bergh diede: bilirubina + + — reazione indiretta ritardata = positiva; reazione diretta negativa.

Gli esami di sangue si sono ripetuti durante il lungo decorso della malattia fino al marzo 1930 e ne daremo in seguito i vari risultati.

Ora veniamo agli esami delle orine, i quali rivelano il fatto più importante, che dà l'impronta a questa malattia.

Dicendo del risultato degli esami delle orine nei periodi di orine chiare e di orine scure si dà il risultato ottenuto costantemente dal primo all'ultimo esame.

Le orine di regola erano di colore chiaro, spesso tendente all'ocraceo, con periodi brevi, a intervalli di varia durata, nei quali le orine divenivano di colore rosso-vinoso o di color caffè, assai torbide con copioso sedimento. Nelle orine chiare si osservava spesso un sedimento sottile di colore ruggine schietto e questo si otteneva sempre con la centrifugazione di pochi centimetri cubici, senza farle sedimentare, anche appena eliminate. Sul fondo delle provette si vedevano allora granelli o frustoli rugginosi circondati da un alone ocraceo.

L'esame microscopico del sedimento schiettamente rugginoso lo dimostra formato da cellule renali di varie grandezze e di varie forme, poligonali, rotonde, ovalari, contenenti in varie quantità granulazioni e zolle di colore rugginoso e da cilindri infiltrati in varia quantità delle stesse granulazioni e delle stesse zolle rugginose, che si vedono nelle cellule renali. Di queste, come si è detto di varie forme e di varia grandezza, alcune sono gremite dalle granulazioni di pigmento, altre mostrano libera la zona marginale del protoplasma granuloso e talora anche il nucleo vescicolare. I cilindri di varia lunghezza, talora a frammenti, di colore rugginoso di varia intensità secondo la quantità dei granuli e delle zolle di pigmento, ora fittamente ammassati ora così radi da lasciar vedere l'aspetto granulare e jalino dei cilindri. Meno frequenti sono i cilindri fomati in tutto o in parte di epiteli contenenti lo stesso pigmento. Il rapporto fra la quantità delle cellule renali e dei cilindri è vario; ora predominano questi ora quelli; nel primo caso si vedono talora a piccolo ingrandimento accumoli di cilindri formanti viluppi come di testa di Medusa. Fra i numerosi cilindri rugginosi, se ne trovano senza pigmento jalini e granulosi, come fra le cellule renali pigmentate se ne vedono con scarsi granulini rugginosi o che ne sono completamente prive. Fra le cellule renali e i cilindri si vedono granulazioni o zolle di colore giallo-oscuro isolate o aggruppate. Il colorito delle piccole zolle di sostanza pigmentaria libere o incluse nelle cellule o nei cilindri ricorda il colore dei globuli rossi così detti ottonati nella infezione malarica estivo-autunnale e del pigmento giallo-bruno entro le cellule epiteliali e i leucociti, che si vedono negli sputi o raccolti entro gli alveoli polmonari nei vizî di cuore, specialmente mitralici; il quale pigmento, com'è noto, dà la reazione del ferro.

Se sopra il sedimento delle orine centrifugate, raccolto in una capsula di porcellana, umido o disseccato, venga provata la reazione del ferro con l'aggiunta della soluzione di ferrocianuro di potassio al 2 % e della soluzione di acido idroclorico all'1 %, si ottiene un risultato nettamente positivo dimostrato dalla colorazione turchina, che prende il sedimento, il quale, esaminato poi al microscopio, fa vedere che le granulazioni rugginose libere o nelle cellule e nei cilindri hanno preso un colore turchino (v. fig. 1). Se al preparato microscopico fresco del sedimento si mettono al limite del coprioggetto da una parte una strisciolina di carta bibula e dalla parte opposta due o tre gocce dei due reattivi per il ferro ricordati, si assiste, al microscopio, alla graduale colorazione turchina delle cellule e dei cilindri, così da poter contare nel protoplasma delle prime e nella trama dei secondi i granuli intensamente colorati in turchino. Quando la reazione non sia completa in tutto il preparato, apparisce il contrasto fra la parte del sedimento turchino e quella ancora rugginosa. Nei periodi, nei quali le orine divenivano di colore rosso-scuro o caffè con abbondante sedimento color marrone-scuro, allora questo si vedeva formato da un detrito pulverulento, color tabacco, sul quale spiccavano per il colore nettamente rugginoso, le cellule e i cilindri già descritti. Questo sedimento, di consistenza gelatinoso, spalmato sulla superficie di una capsula di porcellana presentava un colore cioccolata, più manifesto dopo il disseccamento.

Il sedimento pigmentario pulverulento, macroscopicamente e microscopicamente come quello delle emoglobinurie da freddo, da malaria, da chinina, ecc., prende con i reattivi del ferro un colore turchiniccio diverso dal colore turchino intenso del sedimento schiettamente rugginoso; e, al microscopio, su quella colorazione diffusa rossigna turchiniccia del fondo, spiccano vivamente per il vivace colore turchino le cellule e i cilindri. Nelle crisi emoglobinuriche fra i cilindri emosiderinici se ne vedono di emoglobinici, che non danno la reazione del ferro.

In tutti gli esami del sedimento delle orine dal primo all'ultimo, fatto poche ore prima della morte, si ebbero gli stessi risultati per la emosiderinuria, vari soltanto

nella quantità e nella proporzione fra loro dei due componenti, cellule e cilindri. Alla emosiderinuria si aggiungeva il reperto della emoglobinuria nelle crisi di questa.

Nel sedimento non si videro mai globuli rossi o ombre di questi.

Intorno agli altri caratteri delle orine ricorderò che il peso specifico, alto (1023, 1028, 1030) nei primi mesi dell'esame si andò abbassando in seguito; la reazione sempre acida; l'urea in quantità piuttosto elevata e spesso abbondante la deposizione di urati; l'albumina dà tracce a 1 e più ‰ nei periodi di emoglobinuria. La reazione della urobilina sempre presente, ma sempre debole, fatta eccezione di un periodo, del quale si terrà parola. L'esame spettroscopico eseguito due volte (Bonanni) nei periodi di emoglobinuria, rivelò la presenza di metemoglobina. L'analisi quantitativo del ferro eseguita in un campione di orine poco colorate e con scarso sedimento ha dato in 1000 cmc. d'orina gr. 0,0219 di ferro (Settimi).

* * *

La condizione anemica dell'ammalato, da quando se ne cominciò lo studio, andò lentamente peggiorando; l'oligocitemia si aggravò e con essa aggravarono i sintomi dell'anemia: il malato si lamentava di facile stanchezza nel cammino, il quale, se prolungato, provocava rigidezza dolorosa delle gambe, che dileguava col riposo; soffriva di palpitazione e di affanno nei movimenti bruschi e nel salire; le digestioni non erano sempre buone e i sonni spesso non tranquilli; i dolori lombo-sacrali più intensi e quasi continui. Il malato tuttavia era attivo per quanto le forze lo consentissero, di animo sollevato, di umore gioviale col desiderio di ritornare al suo prediletto lavoro di pilota aviatore. E continuarono a intervalli di varia, anche di lunga durata, le crisi di emoglobinuria con orine marrone-scuro, con sedimento color cioccolata, sempre con lieve urobilinuria; e durante le crisi si esacerbavano i sintomi ricordati e si aggiungeva una sensazione indefinita di malessere generale; i sonni erano interrotti e tormentati da sogni paurosi; i dolori dorso lombari intensi si diffondevano alla parte posteriore delle coscie.

Nel mese di luglio 1928 la cifra dei globuli rossi era di 1.968.000 quella dei globuli bianchi di 3000, con anisocitosi notabile; leucopenia polinucleare con linfocitosi, assenza di globuli rossi nucleati e di piastrine.

Nel dicembre 1928 si verificavano due crisi di emoglobinuria.

Nel gennaio 1929, e proprio nei giorni 24 e 25, le orine furono molto scure, con grande malessere, con dolori diffusi al tronco e agli arti prevalenti nella regione lombosacrale, con palpitazioni, rumori anemici nel cuore e nelle vene, insonnia e anoressia. Nel giorno 28 le orine erano ritornate chiare, il cui centrifugato formato di nubecole ocracee con frustoli rugginosi, che hanno la solita composizione di cellule renali e cilindri carichi di emosiderina.

Nei primi giorni di febbraio si manifestò un attacco d'influenza durato parecchi giorni con febbre alta e con esacerbazione di tutte le sofferenze, durante il quale le orine furono scure con copioso sedimento color marrone. Nello scorcio di febbraio le condizioni dell'ammalato erano ancora peggiorate e la cifra dei globuli rossi era discesa a 1.500.000. Allora nella inutilità di tutte le cure, compresa la epatoterapia, si pensò alla splenectomia consigliata da qualche collega e alla quale io non mi sapevo decidere perchè il volume della milza non si dimostrava punto ingrandito. Il prof. Micheli di Torino, le cui benemerenze degli studi della patologia e della terapia delle anemie e splenomegalie emolitiche sono ben note, il quale, come si è detto, aveva avuto nella sua clinica, nel 1927, l'ammalato, prima che fosse studiato da me, ha illustrato il caso in una seduta della R. Accademia di medicina di Torino (*Policlinico*, Sezione pratica, n. 38, 1928). Egli descrive ricorrenti aumenti della milza e del fegato, che a me non fu dato di osservare. Le note ematologiche riferite del prof. Micheli sono d'accordo con quelle osservate da noi; in più, egli ha fatto la importante osservazione che, mentre il ferro era aumentato nelle orine, si mostrava normale nelle feci. Viene inoltre ricordata una trasfusione di sangue omogeneo fatta all'ammalato, seguita da una crisi di emoglobinuria, con fugace ittero e accompagnata, come narrava l'infermo, da grande sofferenza. Concludeva il prof. Micheli con il giudizio che si trattasse di una forma speciale di anemia emolitica e, pur ritenendo probabile che la milza non fosse il *primum movens* nella genesi della malattia, si domandava se, nella inutilità di tutte le cure, non sarebbe giustificata la splenectomia.

Dello stesso avviso era il prof. Chauffard, cui si devono ricerche fondamentali sull'argomento delle anemie emolitiche e sugli itteri emolitici, il quale, dopo aver letto la mia nota sul caso, che gli aveva mandato, mi scriveva, in una cortese lettera « *Je me demande si dans un cas de ce genre la splenectomie ne serait le meilleur moyen d'obtenir la guérison, comme dans l'ictère hémolitique du type congénital* ».

A disporre maggiormente l'animo dell'ammalato all'operazione il prof. Pietra della clinica medica di Torino, gli parlava in una lettera di un caso simile al suo, osservato dal prof. Alessandro Donati di San Paolo nel Brasile, guarito con la splenectomia.

E così la splenectomia fu decisa. L'ammalato preferì di essere operato a Roma dal prof. Raffaele Bastianelli.

Prima dell'operazione l'esame del sangue dava il seguente risultato: G. R. 1.600.000; G. B. 2000; emoglobina 20. Formula leucocitaria: polin. neutr. 30; mononucleati grandi a forme di passaggio, 10; linfociti 60. Anisocitosi con microciti e macrociti, poichilocitosi. Non si vedono globuli rossi nucleati nè piastrine. Reazione di Hijmans van der Bergh nel siero del sangue: reazione diretta, negativa; reazione indiretta, positiva debole. Tempo di emorragia, 7 minuti. La coagulazione del sangue inizia dopo 2' ed è completa dopo 8',30''.

L'operazione fu eseguita in venti minuti senza alcuna difficoltà, perchè la milza era libera da aderenze, nè si ebbero emorragie. Il decorso operatorio non fu quale noi speravamo. La sera del giorno dell'operazione, che fu il 6 marzo, iniziò la febbre che doveva durare per circa quattro mesi a tipo continuo con esacerbazioni vespertine precedute spesso da brividi e seguite da sudori notturni; nell'ultimo periodo a tipo intermittente con polso sempre molto frequente. Alla metà di marzo si manifestarono i sintomi di una pleurite essudativa sinistra con essudato sieroso, leggermente torbido, con prevalenza di leucociti polinucleari. Alla pleurite si accompagnarono epistassi frequenti ed emorragie gengivali. La pleurite, dopo tre settimane, era risoluta; ma la febbre continuò sempre elevata e con polso molto frequente. Una emocoltura riuscì negativa e mancò la leucocitosi. Nella regione del cuore si ascoltava ovunque un forte soffio sistolico prevalente alla base. Si manifestarono disturbi visivi maggiormente nell'occhio sinistro, dovuti ad emorragie retiniche, come fu riconosciuto per l'esame oftalmoscopico eseguito nella clinica oculistica. La mente si mantenne sempre lucida. Il giorno 5 aprile, continuando la febbre e le emorragie nasali e gengivali e peggiorando l'anemia (G. R. 800.000) il prof. Bastianelli pensò di fare una trasfusione di sangue fraterno riconosciuto idoneo; ma la operazione si devè interrompere dopo la trasfusione di appena 90 cmc. di sangue per difficoltà tecniche dovute all'angustia delle vene del donatore. Dopo la piccola trasfusione l'ammalato provò un brivido prolungato, seguito da aumento della febbre; le orine si mantennero chiare senza alcuna traccia di emoglobinuria. Nei giorni seguenti si verificò un miglioramento con diminuzione della febbre, con cessazione delle emorragie. A questo miglioramento, durato pochi giorni, seguì un peggioramento con esacerbazione della febbre, grande frequenza del polso (120-140), con pallore impressionante, con attacchi di cardiopalmo ad ogni movimento, con senso di ambascia, affanno, insonnia, anoressia, gravissima prostrazione, onde la incapacità di sedersi sul letto. Il numero dei G. R. era sceso a 700.000! L'esito letale pareva imminente, quando il giorno 6 maggio, alle ore 11,30, si fece dal prof. Raffaele Bastianelli una seconda trasfusione di sangue da un giovane aviatore di sana costituzione, riconosciuto perfettamente omogeneo; questa volta la trasfusione fu abbondante, di circa 900 cmc. eseguita da vena a vena. Dopo mezz'ora dalla trasfusione si ebbe un brivido intenso della durata di mezz'ora ed elevazione della temperatura a 40°,2. La sera la temperatura era discesa a 38°,5, il polso 94; il colorito della pelle e delle mucose pallidissimo prima della trasfusione, era divenuto roseo, *gl'intensi rumori nella regione cardiaca erano completamente scomparsi*, l'ammalato aveva sensazione di benessere; le *orine copiose e chiare*. Più tardi l'ammalato sentì dolori articolari, specialmente negli arti inferiori, che si calmarono con poca aspirina e poi cadde in un sonno tranquillo, riparatore, dal quale si risvegliò al mattino con senso di sollievo, che non aveva provato da tanto tempo. Non senza preoccupazione assistei alle trasfusioni di sangue fatte all'ammalato, memore degli effetti che se n'ebbero dalla trasfusione eseguita prima della splenectomia, i quali, se si fossero ripetuti sarebbero stati indubbiamente la morte. Ma, invece, il successo fu completo e la trasfusione fu veramente salvatrice della vita. Nei giorni successivi mantenendosi le orine chiare, il colore roseo della pelle e delle mucose, diminuirono gradatamente

la febbre e la frequenza del polso e della respirazione ritornò normale e con la sensazione di benessere si risvegliò l'appetito. Dunque tutto il sangue del donatore trasfuso rimase nel sangue del ricevitore, nè vi fu traccia di emolisi intercorrente come si dimostrò per l'assenza di emoglobinuria, d'itterizia e di urobilinuria; risultato ben diverso da quello della trasfusione prima della splenectomia. Il giorno 17 maggio, cioè otto giorni dopo la trasfusione, l'ammalato cominciò a levarsi di letto e a camminare. Il miglioramento nelle condizioni generali della nutrizione e della sanguificazione con appetito vivace, progredì rapidamente e il giorno 3 giugno uscì dalla clinica per andare al mare.

Ora quale fu il comportamento del sangue e delle orine, dopo la splenectomia?

Per il sangue il numero dei G. R. che era di 1.600.000 prima della operazione, andò diminuendo fino a scendere sotto 800.000 prima della seconda trasfusione. Nella metà di aprile, dopo la splenectomia, si cominciarono a vedere *globuli rossi nucleati, normoblasti*, che non si erano veduti mai negli esami precedenti e le piastrine, che non si era riuscito a vedere nei preparati di sangue dal primo giorno della osservazione, però scarsissime e isolate. L'esame del sangue fatto 24 giorni dopo la seconda trasfusione, quando, cioè, i globuli rossi trasfusi avevano già compiuto il loro ciclo vitale, dimostrò: G. R. 2.400.000; G. B. 3000. Emogl. 30. All'esame microscopico si videro anisocitosi, poichilocitosi lieve, rara e lieve policromasia, parecchi globuli rossi nucleati normoblasti (anche due in un sol campo di un preparato di striscio sottile) con la seguente formula leucocitaria: leucociti polinucleati, 29.5; mononucleati e forme di passaggio, 14,5; linfociti, 56; le piastrine scarsissime e isolate. Si vedono inoltre nei preparati di sangue con la colorazione di Giemsa, numerosi globuli rossi più spesso ortocromatici con quei corpicciuoli rotondi, di colore nucleare intenso rosso-violetto, detti *corpi di Jolly-Howell* e che furono già osservati dopo la splenectomia. Ora l'aumento dei globuli rossi non era certo dovuto ai globuli rossi trasfusi già naturalmente morti, ma all'attività riparatrice eritropoietica del midollo delle ossa, della quale veniva sicuro indizio dall'esame microscopico del sangue, specialmente dalla presenza di numerosi normoblasti.

Quanto alle orine, queste, dopo la splenectomia, furono sempre abbondanti e chiare, ottenendosi però sempre, con la centrifugazione di pochi cmc., anche appena emesse, il solito deposito, più o meno abbondante di colore ruggine con l'aspetto e la reazione chimica già ricordati. Il peso specifico, secondo la quantità, fra 1010 e 1018; spesso si rivelavano piccole quantità di albumina. La reazione della urobilina sempre debole. Continuò dunque la *emosiderinuria* dopo la splenectomia nei tre mesi che l'ammalato fu nella casa di salute; ma non si verificarono le crisi di emoglobinuria, neppure nei giorni più critici di vera diatesi emorragica, con emorragie dalle mucose del naso, delle gengive, della retina; neppure dopo la generosa trasfusione di sangue! Le orine si mantennero sempre chiare in tutto quel lungo periodo; onde non era ardita la speranza che, se persisteva la emosiderinuria, si fosse ottenuto almeno il vantaggio della cessazione delle crisi ricorrenti di emoglobinuria. Ma la speranza fu vana; perchè mentre l'ammalato si trovava in campagna in condizioni piuttosto buone (G. R. 2.445.000; Emoglobina, 35) si manifestò il giorno 22 giugno una crisi di emoglobinuria con gli stessi sintomi degli attacchi precedenti (malessere, esacerbazione dei dolori lombo-sacrali con diffusione agli arti inferiori, insonnia angosciosa, ecc.) senza alcuna causa occasionale manifesta.

L'esame del sangue, dopo un mese dal ritorno delle crisi emoglobinuriche, dimostrò una diminuzione del numero dei G. R. (1.712.593, Emoglobina 30), mantenendosi la stessa formula leucocitaria, l'anisocitosi, la presenza dei corpi di *Jolly-Howell* in molti globuli rossi e in notabile numero di globuli rossi nucleati normoblasti, la povertà delle piastrine.

La milza, che fu tolta all'ammalato, non era aumentata di volume, come già si era accertato all'esame clinico e come risulta dai seguenti dati anatomici: peso, gr. 130; lunghezza, cm. 10; larghezza cm. 7,7; spessore cm. 3,5. La capsula è liscia non ispessita, senza segni di aderenze, con tre piccole incisure sul 3° inferiore del margine anteriore. Sulla superficie di sezione, sopra un fondo rosso-vinoso, spiccano nettamente i corpuscoli di Malpighi numerosi di varia grandezza. *Non si scorge nel parenchima splenico il minimo segno di emosiderosi.* I vasi sanguigni sono di aspetto normale; ben visibili le trabecole, che si dipartono dalla capsula. Negli strisci della polpa splenica fra le varie cellule non si vedono cellule globulifere o cellule pigmentifere. Sebbene

all'esame macroscopico la milza sembrasse normale, l'esame microscopico ha rivelato parecchie alterazioni, delle quali la più manifesta e che si riconosce ad un primo esame, è la degenerazione jalina delle arteriole dei follicoli ora uniformemente diffusa in tutta la sezione del vaso, ora prevalente o circoscritta in un segmento della parete vasale. Alla jalinosi delle arteriole si accompagnano parziali sclerosi del tessuto di alcuni dei follicoli, di regola alla periferia della membrana esterna delle arteriole. A queste alterazioni, che sono le più vistose, si aggiungono altre più sottili, osservate dal prof. Dionisi, nel contenuto dei seni, dove si vedono copiose cellule eosinofile; negli endoteli di rivestimento rigonfi e disquammati; nei cordoni di Billroth con principio di sclerosi. L'assenza di emosiderosi rilevata all'esame macroscopico viene confermata dall'esame microscopico. Con tutta la emosiderina, che, da anni, veniva giornalmente eliminata per i reni, non un solo granello se ne trovò nella polpa splenica o nelle cellule o nel connettivo (1).

Alla crisi di emoglobinuria, che mancava da circa quattro mesi, verificatasi il giorno 22 giugno 1929, seguirono altre crisi continuando perenne la emosiderinuria, onde peggioramento dello stato anemico e depressione morale dell'ammalato, il quale mi scriveva un giorno dell'agosto successivo: « Mi era più facile sfidare gli elementi in furia quando aveva salute e fede, che questo male che mi logora lentamente. Ad ogni modo non mi perdo d'animo e ho pazienza ». Nell'ottobre l'esame del sangue dimostrava: G. R. 1.917.000; G. B. 4200; Emoglobina 39; dei G. B.: polinucleari 44; mononucleari e forme di passaggio 4,5; linfociti 51,5; nei preparati per striscio (May-Grünwald-Giemsa): anisocitosi spiccata; microciti e macrociti, i secondi tutti ortocromatici; poichilocitosi poco marcata; non netta policromatofilia; rarissime emazie con punteggiatura basofila; molte emazie con corpi di Jolly, di questi anche due o tre nella stessa emazia; parecchi normoblasti; non si vedono piastrine. Così si arriva alla fine del 1929. Nel gennaio 1930, il giorno 13 si verificò una crisi emoglobinurica gravissima che obbligò l'ammalato a stare in letto, molestato dalle palpitazioni, dall'affanno ad ogni movimento, della insonnia tormentosa; i rumori anemici, scomparsi dopo la trasfusione di sangue, sono ritornati; si aggiunge una febbre remittente, che non doveva lasciarlo più. L'ammalato domandava con insistenza una nuova trasfusione, memore del grande benefizio della prima; aggiungendo in una lettera « pure con la speranza nella trasfusione di sangue, io credo però che sia una lotta vana; perchè sento di avviarmi sempre più rapidamente verso la china fatale ».

Di fronte al peggioramento della oligocitemia e di tutti i sintomi accompagnati dalla febbre, il prof. R. Bastianelli consentì che l'ammalato ritornasse nella sua casa di salute e il giorno 7 febbraio eseguì la trasfusione di 800 cmc. di sangue dello stesso donatore, che lo diè per la trasfusione salvatrice nell'anno decorso e riconosciuto omogeneo.

La trasfusione fu ben sopportata e ritornò rapidamente il colorito roseo delle labbra, delle orecchie, delle unghie e delle mucose e scomparvero i rumori anemici. Ma poco dopo insorsero brividi con aumento della temperatura febbrile già preesistente fino a 41° con grave ambascia. Nel giorno 8 si mantiene la temperatura elevata con dolori alle articolazioni degli arti. Le orine sono fortemente colorate e contengono albumina 0,70 %; urobilina con reazione vivace; urocromogeno abbondante. Centrifugati pochi centimetri cubici di orina si raccoglie il solito sedimento rugginoso senza globuli rossi e senza sedimento emoglobinico.

Nei giorni successivi continuò la febbre con brividi ricorrenti e sudori copiosi, con polso frequente, con dolori nelle articolazioni degli arti, specialmente delle mani e dei piedi. Le orine si mantengono di un colore rosso-marsala; poco torbide; senza emoglobina, con pigmenti biliari, con molta urobilina, con il solito sedimento rugginoso

(1) Ho detto che il volume normale della milza era la mia obiezione alla splenectomia. Si deve per altro sapere che vi sono casi di emopatie gravissime guarite con la estirpazione di milze punto ingrandite. Un esempio recente n'è dato da Ross Proctor (*The Journal of the Amer. Med. Ass.*, January 1931) in un caso di porpora emorragica trombocitopenica cronica, che durava da 26 anni e aveva ridotto l'infermo in pericolo di vita, guarito rapidamente, con la completa rigenerazione del sangue, per la splenectomia. La milza, coincidenza singolare, aveva lo stesso peso e quasi le stesse misure della milza del nostro caso; la sola differenza era la intensa emosiderosi del tessuto splenico.

dopo la centrifugazione. Il giorno 12 febbraio ai sintomi ricordati si aggiunsero lieve subittero e gonfiore di alcune articolazioni per essudazione nelle cavità articolari, da una delle quali si aspirò poco liquido limpido, giallognolo. Nelle orine con peso sp. 1024, con reazione acida, reazione vivace della urobilina, reazione debole dei pigmenti biliari, assenza di emoglobina o derivati da questa (esame spettroscopico-Bonanni), continuando la emosiderinuria. Il giorno 19 si manifestarono emorragie gengivali ed epistassi copiosa da richiedere il tamponamento. Il 26 l'esame del sangue dimostrò che il numero dei globuli rossi era di 1.200.000 con emoglobina 14 % e globuli bianchi, 3100. Nei primi giorni di marzo scomparve l'itterizia, continuando la febbre, i dolori articolari, le emorragie nasali e gengivali, il polso frequente, l'affanno, l'ambascia, l'insonnia. Sulla regione cardiaca si ascoltavano forti rumori anemici. Le orine erano abbondanti, chiare, di basso peso specifico (1013), acide; non più reazione dei pigmenti biliari; debole quella della urobilina; con la centrifugazione si ottiene il solito sedimento rugginoso fatto di cellule renali, di cilindri carichi di emosiderina.

Le condizioni dell'ammalato si fecero sempre più gravi continuando la febbre e le emorragie delle gengive e del naso, l'affanno, la profonda depressione. Il giorno 7 marzo avvenne l'esito letale.

Le orine, fino a poche ore avanti la morte, erano chiare e abbondanti con basso peso specifico (1010), con tracce di albumina, senza reazione di pigmenti biliari e di urobilina; la centrifugazione mise in evidenza il sedimento rugginoso emosiderinico, durato dunque per circa tre anni dal primo giorno dell'esame fino a quello della morte.

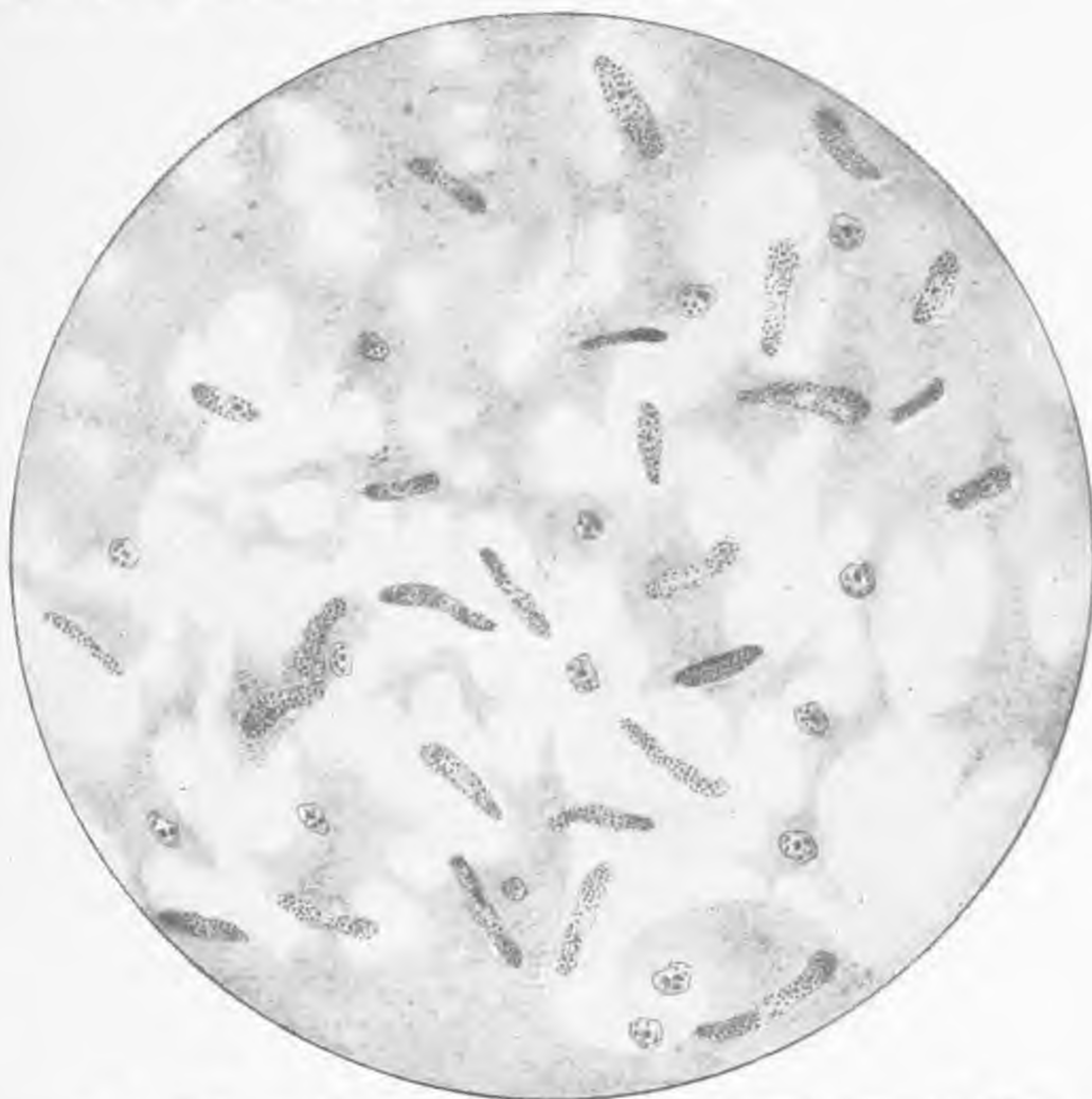
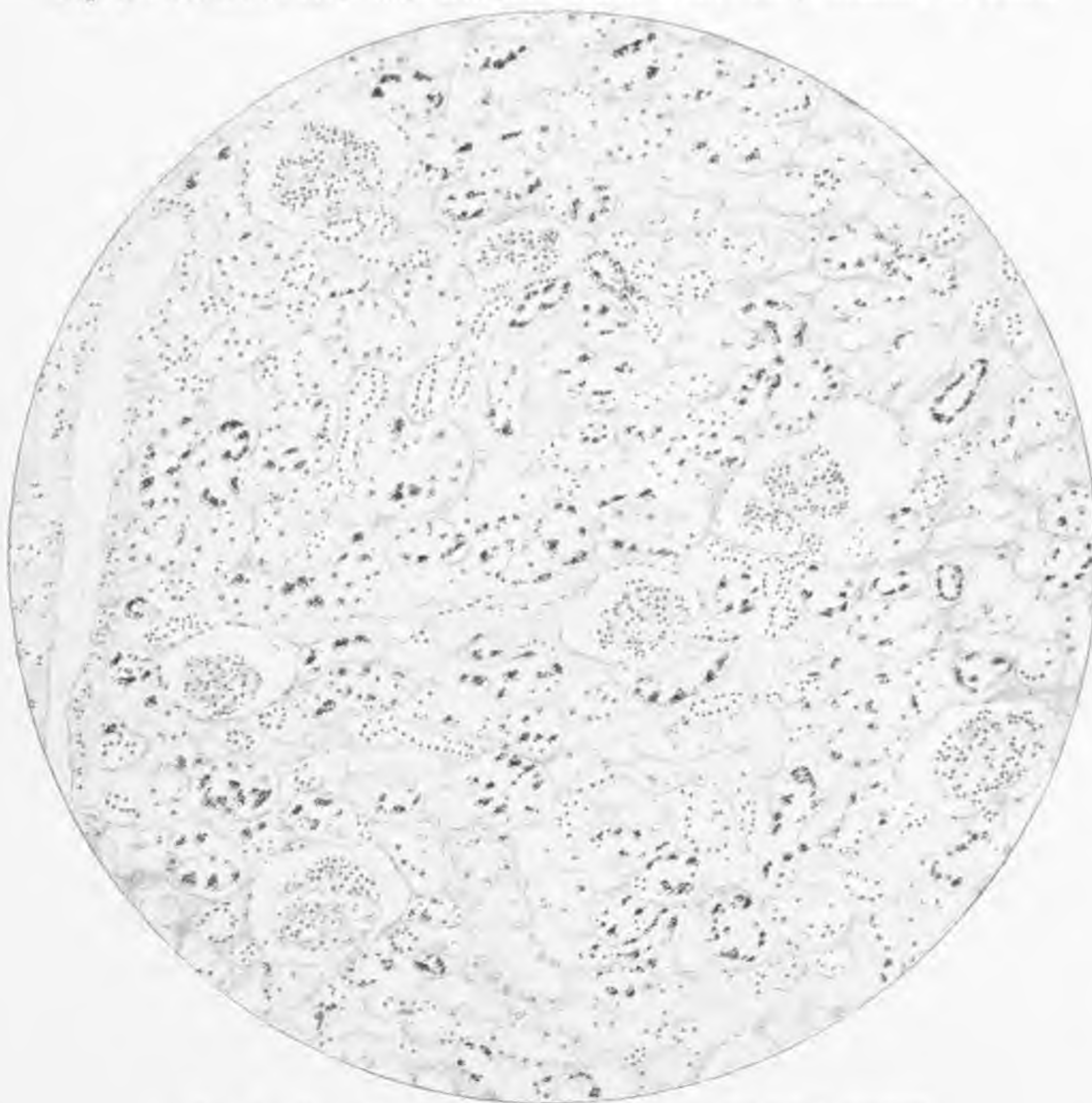
Fu consentita l'autopsia della sola cavità addominale, sufficiente allo scopo.

Il cadavere dalla pelle cerea con abbondante grasso sottocutaneo; come abbondante era il grasso mesenteriale e perirenale. Il *fegato* di volume non aumentato, con la superficie liscia, con la cistifellea piena di bile non intensamente colorata. La superficie di sezione liscia; i lobuli evidenti con le parti centrali depresse e di colore verdastro. L'esame microscopico dimostra: nel centro dei lobuli infiltrazione e degenerazione grassa delle cellule epatiche con intensa pigmentazione biliare; le cellule della periferia dei lobuli sono conservate, senza grasso e senza pigmentazione biliare; nelle cellule di Küpfer si trovano numerose granulazioni grasse. *Nessuna traccia di emosiderosi in nessuno degli elementi del fegato.*

I *reni* sono aumentati di volume. Peso 230-270; la superficie è liscia e di colore rossigno-ocraceo; la capsula è facilmente distaccabile; la superficie di sezione dimostra l'architettura del rene nettamente conservata; nella sostanza corticale si vedono chiaramente i fasci dei tuboli retti di colore rosso-pallido decorrenti fra le zone labirintiche di colore rugginoso; i glomeruli sono visibili come granulazioni grigiastre sollevate sulla superficie di taglio; le piramidi sono pallide. L'esame microscopico (v. fig. 2) dimostra che l'alterazione si trova quasi esclusivamente nei tuboli contorti dei vari ordini fino ai tratti, che decorrono rettamente per continuare nelle branche discendenti delle anse di Henle. L'alterazione consiste essenzialmente nella presenza di granuli e di zolle di emosiderina, di colore azzurro nei preparati trattati per la reazione del ferro, nelle cellule epiteliali aderenti alla parete interna dei tuboli o libere nel lume, queste senza la colorazione del nucleo, quelle con il nucleo ben colorato. Si vedono nei preparati sezioni di tuboli, in varia direzione, nei quali gli epiteli sono gremiti di granuli e di zolle emosideriniche così da nascondere nucleo e protoplasma. Nel lume dei tuboli, oltre le cellule epiteliali distaccate e fortemente pigmentate, si trovano granuli e zolle di emosiderina liberi e cilindri che ne sono carichi, come quelle che si osservano nel sedimento delle orine. Dei glomeruli la maggior parte sono di aspetto normale senza alterazioni nelle anse vasali e negli epiteli; se ne trovano per altro con minute granulazioni emosideriniche negli epiteli del glomerulo e della capsula. Il tessuto connettivo del rene è ispessito, jalino, con scarsi elementi cellulari, senza alcuna traccia di emosiderosi. Mancano alterazioni nelle pareti dei vasi sanguigni.

Le glandole linfatiche addominali di colore rosso-pallido, non tumefatte, sono prive di alterazioni nella tessitura, nè v'è alcuna traccia di siderosi.

Il midollo delle ossa piatte (costale), con scarsi normoblasti, senza emosiderosi delle cellule midollari e della trama connettiva.

Riassumendo i risultati della parziale autopsia, è chiaro che il solo dato importante è la *emosiderosi intensa circoscritta ai reni*, assente negli altri organi, compresa la milza, che fu asportata circa un anno prima della morte.

***

Dalla storia del caso ora narrato e dal reperto anatomico, è evidente che la malattia deve considerarsi come un'anemia a decorso cronico, progressiva, di natura emolitica, con emosiderinuria perpetua, con ricorrenti emoglobinurie, senza splenomegalia, con alterazioni morfologiche del sangue (oligocitemia, anisocitosi, leucopenia con linfocitosi, assenza o scarsezza di piastrine) e con il reperto anatomico di una intensa emosiderosi limitata ai reni.

Intorno la etiologia della malattia non si hanno dati che ci guidino: nulla di ereditario o di famigliare, che possa riferirsi alla malattia; si pensò alla sifilide, la quale può essere causa di emopatia a carattere pernicioso con pronta guarigione per la cura specifica; ma, come già si è detto, questa cura venne fatta all'ammalato senza alcun vantaggio; mancano altre cause come avvelenamenti cronici, infezioni; nè può darsi importanza ai traumi sofferti, come parve ad un medico, che aveva curato l'ammalato; onde si deve concludere trattarsi di una di quelle forme di anemia, che, nella ignoranza della etiologia, sogliono chiamarsi criptogenetiche.

Sulla natura emolitica dell'anemia non v'è dubbio, come s'induceva dalla continua eliminazione per i reni della sostanza colorante del sangue trasformata in emosiderina e dalle ricorrenti emoglobinurie, senza aver bisogno d'indurla indirettamente dallo studio del ricambio emoglobinico. La trasformazione della sostanza colorante del sangue in uno dei corpi del gruppo emosiderinico, che danno la reazione del ferro, avveniva per opera di organismi cellulari viventi; cioè degli epiteli della regione secernente dei reni. Si è già notata la somiglianza di questo pigmento, con il pigmento, che dà pure la reazione del ferro, delle cellule polmonari nei vizi scompensati del cuore specialmente mitralici. Ora, come nelle congestioni passive polmonari di questa origine, i globuli rossi, usciti per diapedesi dei capillari, vengono inclusi dagli epiteli e dalle cellule mononucleate epitelioidi e la loro sostanza colorante trasformata in pigmento rugginoso e ferruginoso; così in questo caso di anemia emolitica gli epiteli renali convertivano nello stesso pigmento la emoglobina dissociata degli stromi globulari o quelle contenute nei frammenti dei globuli rossi per la eritroressi.

Che la milza potesse avere in questo caso una funzione abnorme emocateretica o dentro il suo parenchima o nel sangue circolante, come avviene sicuramente in altre forme di anemia emolitica, viene escluso meno dall'assenza di ogni traccia di emosiderosi, quanto dalla mancanza di qualsiasi effetto benefico dopo la sua ablazione.

Quale la sede della emolisi? Non la milza per le ragioni anzidette; non il fegato, o il midollo delle ossa o le glandole linfatiche, perchè non si può pensare che in quegli organi avvenisse la distruzione globulare, senza lasciarne le necessarie alterazioni residuali. La emolisi nel sangue circolante mal si concilierebbe con l'assenza di tumore splenico spodogeno, di sideresi nel tessuto reticolo-endoteliale del fegato, di copiosa urobilinuria e con il fatto riconosciuto da Micheli che la quantità del ferro, che era aumentata nelle orine, si manteneva normale nelle feci. E così, dopo l'esito letale, per i fatti messi in evidenza dall'anatomia patologica, devo ripetere ciò che diceva nella seconda nota clinica, dopo la splenectomia; cioè, che la distruzione globulare avesse luogo nel letto vasale dei reni e che la disso-

ciazione della emoglobina degli stromi globulari o la eritroressi dovessero procedere in due modi: continuo, perpetuo, lento, onde la trasformazione della emoglobina in emosiderina nel protoplasma degli epiteli renali e la conseguente emosiderinuria; rapido, tumultuario, onde le crisi emoglobinuriche ricorrenti (1).

Si è ricordato che, prima della splenectomia, la trasfusione del sangue, omogeneo con quello dell'ammalato, provocò una grave crisi emoglobinurica e fu quindi un completo insuccesso. Ciò non si è ripetuto nella prima generosa trasfusione di sangue dopo la splenectomia anzi a quella trasfusione si deve certamente il prolungamento della vita. Ora la intolleranza della trasfusione prima e la tolleranza e il benefizio dopo la splenectomia, si sono osservate in altri casi, come in quello ricordato da Greppi (*Policlinico*, Sez. Med., maggio-giugno 1927), nel quale la dimostrazione che la intolleranza alla trasfusione fosse veramente di origine splenica è data dal fatto che la trasfusione non provocò alcun inconveniente ed ebbe effetto veramente benefico, quando fu eseguita dopo la splenectomia.

Nel riferire il buon risultato della trasfusione all'ammalato splenoprivo, io aggiungeva che, se la tolleranza e il benefizio della trasfusione fossero stati il solo guadagno della splenectomia, questo non sarebbe stato spregevole; perchè ci dava nelle mani una cura sicura se non a guarire, a prolungare la vita, da potersi ripetere quando ne ritornasse la indicazione. Ma anche questa speranza doveva essere delusa, perchè, come si è veduto, la seconda generosa trasfusione dopo undici mesi dalla splenectomia, con il sangue dello stesso donatore del quale si era riconosciuta la compatibilità, non solo non arrestò il progresso della malattia, ma provocò una sindrome come quella di una malattia da siero (2), senza peraltro alcuna traccia di emoglobinuria: si manifestarono aumento della temperatura con brividi ricorrenti, lieve itterizia con pigmenti biliari e molta urobilina nelle orine, localizzazioni dolorose ed essudative nelle articolazioni, diatesi emorragica; mentre la malattia si avviava all'esito letale.

Ricordo che l'esame morfologico del sangue rivelò sempre anisocitosi spiccata con microciti e macrociti; leucopenia con notabile linfocitosi; dopo la splenectomia globuli rossi nucleati normoblasti e globuli rossi con i corpi di Jolly. Ora alterazioni nella eritropoiesi e nella leucopoiesi sono

---

(1) I meccanismi per i quali avviene la distruzione, o, come preferisce Dionisi, la demolizione degli eritrociti sono l'emolisi, la fagocitosi, la frammentazione. Ora dagli studi recenti di Rous e Robenston (cit. da Bompiani nel suo lavoro « Contributo allo studio dell'emolisi », Arch. ital. di anat. e Ist. patologica, marzo-aprile 1930), risulterebbe che la parte più importante spetterebbe alla frammentazione degli eritrociti, come gli AA. inducono dalla presenza costante di *schistociti* nel sangue circolante. Dai liquidi di lavaggio degli organi si trovano costantemente quegli elementi nella milza e nel midollo delle ossa, e, degli altri organi, soltanto nei reni, dove, nel coniglio sono relativamente copiosi. Ora se la demolizione normale dei globuli rossi avviene anche nel sangue trascorrente per i reni, si dovrebbe pensare che in questa forma di anemia quel processo di disfacimento aumentasse fuor dei limiti fisiologici in tale grado da provocare la sindrome e le alterazioni ricordate e non si verificasse negli organi emopoietici, come nello stato normale.

(2) Sugli effetti della trasfusione del sangue di un donatore, che ha già dato il sangue, riconosciuto compatibile, per una prima trasfusione, riuscita completamente benefica, nello stesso individuo, si legga il libro di Dogliotti (« La trasfusione del sangue », Torino 1929, Edizione Minerva Medica) e l'articolo « Hemolysis following transfusion » di Philip S. Astrow (Journal of the American Medical Association, ottobre 1922).

state osservate nelle anemie e negli itteri emolitici splenomegalici: nei casi illustrati da Antonelli e Greppi, le alterazioni morfologiche erano a tipo pernicioso e scomparvero dopo la splenectomia; ciò che non si è verificato nel nostro caso.

La malattia, ora illustrata, rappresenta, come ha detto Micheli nella sua lucida e completa relazione « Le splenomegalie emolitiche » (Congresso di Medicina Interna, 1929), una forma di anemia di un tipo *sui generis*, che fa quadro a sè per la clinica e la istopatologia, e che è facile distinguere da ogni altra forma di anemia o d'ittero emolitico: cioè della splenomegalia emolitica costituzionale; dell'anemia perniciosa; delle varie forme di emoglobinuria. Micheli propone di dare a questa malattia il nome di *anemia emolitica con emoglobinuria emosiderinuria*. Considerando peraltro che la emoglobinuria si manifesta soltanto per crisi, a vario intervallo, talora, come nel primo caso studiato con Nazari, una volta sola nel lungo decorso della malattia e che, al contrario, la emosiderinuria è costante, perpetua fino al giorno dell'esito letale, parrebbe che a questa si dovesse dare la maggiore importanza e trarne il criterio patognomonico per la denominazione della malattia di *anemia emolitica con emosiderinuria perpetua* (1).

RIASSUNTO.

Lo scopo di questo lavoro « anemia emolitica con emosiderinuria perpetua » è la illustrazione, sul fondamento di due casi, di una forma di anemia non ancora individuata. Si tratta di un'anemia a decorso cronico progressivo, di natura emolitica, con emosiderinuria perpetua, che n'è il sintoma caratteristico, con ricorrenti crisi di emoglobinuria, senza splenomegalia, di esito letale con il reperto anatomico di emosiderosi intensa dei soli reni. Per i dati clinici, per la inefficacia della splenectomia, per il dato anatomico si congettura che la distruzione globulare avvenga nel letto vasale dei reni.

---

(1) Il prof. A. NAZARI, dopo la mia comunicazione su questo argomento nella seduta 1° febbraio 1931, espose la osservazione di un terzo caso della stessa malattia. Si tratta di un giovine di 19 anni, senza antecedenti ereditari, il quale nell'ottobre 1929, in seguito a un intenso lavoro intellettuale per la preparazione agli esami e all'insuccesso in questi, si fece triste, debole e pallido. Nel gennaio 1930 dopo una gita in montagna ebbe febbre, con urina scurissima e tinta giallognola della pelle, durata alcuni giorni, dopo la quale aumentarono il pallore e la debolezza. Nel giugno e nell'agosto dello stesso anno soffrì di nuovi attacchi di febbre con urine scure. Nel settembre quando fu veduto dal prof. NAZARI, questi fece la diagnosi dalla storia clinica e dal caratteristico reperto del sedimento orinario formato da emosiderina granulosa o raccolta nelle cellule renali e nei cilindri. Nel sangue si riscontravano oligocitemia (3.340.000), leucopenia con linfocitosi; emoglobina 45; reazione van der Bergh, indiretta ritardata positiva; resistenza globulare, R. Mx 9,30, R. Mn 0,52; anisocitosi con prevalenza di macrociti; lieve policromatofilia; assenza di elementi immaturi così della serie rossa che della serie bianca.

Riassumendo i tre casi finora osservati, NAZARI rilevò: l'assenza di dati ereditari e di malattie pregresse; l'inizio della malattia dopo patemi dell'animo; l'età giovanile; la lunga durata della malattia; il decorso clinico stazionario o lentamente progressivo nei primi anni e poi rapidamente progressivo con le ricorrenti crisi emoglobinuriche e con l'emosiderinuria perpetua; l'assenza di splenomegalia; l'esito letale nei due primi casi con l'alterazione caratteristica della emosiderosi intensa nei reni, assente negli altri organi. E concluse che il complesso dei caratteri è sufficiente per individualizzare questa singolare ed oscura forma morbosa, che, pure appartenendo al gruppo delle anemie emolitiche, differisce dalle altre forme finora descritte.

Con questo di NAZARI sono già tre i casi della descritta forma di anemia osservati in Roma.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

Ricerche sulla leucolisi spontanea e provocata nei leucemici Tentativi di autoemotrattamento.

Dott. Manlio Piazza, assistente volontario.

Lo studio istopatogenetico delle forme leucemiche è quello che è giunto a differenziare la loro natura sistemica nel gruppo globale delle leucosi sopratutto a separare il concetto iperplastico delle leucemie da quello neoplastico dei tumori che colpiscono il tessuto emopoietico. Per le une vale il concetto della iperproduzione autoctona generalizzata delle formazioni mieloidi, ovunque si trovino vasi e connettivo e cioè si diffonde il reticolo endotelio, per gli altri della diffusione metastatica eccentrica del tessuto neoplastico.

Nella ignoranza quasi assoluta sulla etiologia di queste malattie, malgrado la più fondata convinzione clinica che specie le forme acute abbiano una base infettiva, tale distinzione patogenetica costituisce il fattore fondamentale, più importante, che indirizza ogni ragionamento clinico che le riguarda.

È molto interessante la unità sistemica dell'alterazione leucemica la quale, oltre che anatomo-patologicamente e clinicamente, si rileva alla sensibilità diffusa del tessuto, ad esempio al trattamento d'elezione radioterapico parziale indiretto sul territorio splenico.

La regressione spontanea, ma più spesso provocata dei tumori leucemici, le successive modificazioni ed alternative che ne prolungano notevolmente il decorso, sono fatti assai comuni nell'evoluzione delle leucemie; essi hanno indotto a pensare che l'organismo dei leucemici possa divenire sede di sostanze specifiche o di fermenti tossici per il tessuto iperplastico e tale opinione ha portato fin d'ora ad esperimenti di notevole interesse. In questo senso è appunto sopratutto dibattuta la distinzione dei fenomeni leucolitici o leucotossici specifici, da quelli tossici o litici aspecifici, generici, e l'opportunità, o meno, di considerarli in base al loro non raro apparire clinico spontaneo, alla stregua di altri fenomeni immunitari reattivi verso il sintoma fondamentale della malattia.

Innumerevoli sono stati i tentativi terapeutici corrispondentemente tentati, anche in relazione alla molteplicità dei fattori etiologici che sono stati volta a volta invocati. Nessuno però dei mezzi usati ha dimostrato un'azione specifica verso la causa morbosa, ma soltanto una temporanea influenza sintomatica, diretta a frenare la trasformazione mieloide e la sua attività produttiva. Così, nell'impossibilità di attuare una cura etiologica, si è cercato di influire sui fattori fondamentali esponenti del processo morboso e

cioè sul tessuto leucemico, tenendo conto delle variazioni che possono provocarsi sulla sua espressione ematica dell'iperleucocitosi.

La leucolisi è stata provocata sperimentalmente, in vitro ed in vivo, con mezzi chimici, fisici e biologici molteplici.

Nei leucemici la terapia chimica a base di *chinino* e di *fosforo* e sopratutto di *arsenico* a dosi distruttive, è oggi lasciata da parte, perchè si tratta di raggiungere nel sangue concentrazioni tossiche di potenza tale che oltre a produrre una inibizione dell'ematopoiesi, specialmente della serie bianca, causerebbero al tempo stesso anemia e fenomeni generali di intossicazione lenta e grave.

Quale sia l'intimo meccanismo per il quale la distruzione leucocitaria con questi mezzi si produce, non è ben chiarito, ma da alcuni si ritiene tuttavia che l'arsenico dia luogo alla produzione di una sostanza leucolitica, mentre dai più si afferma che esso agisce direttamente sul sistema linfomieloide, inibendo la produzione delle cellule della serie bianca e distruggendo gli elementi in via di formazione ed in circolo.

Certo è che i risultati raggiunti colla terapia chimica, anche se qualche volta notevoli, sono stati sempre di natura transitoria e possiamo affermare che qualunque ne sia il meccanismo d'azione, essa non modifica sostanzialmente l'evoluzione leucemica dei tessuti.

Il fatto spesso osservato clinicamente che infezioni intercorrenti agivano favorevolmente sul processo leucemico producendo una notevole diminuzione dei leucociti, portò ad utilizzare il potere leucolitico di alcune *tossine batteriche*. Venne provata la tubercolina (Pollitzer, Beitzhe, Henk), il siero antidifterico, le tossine streptococciche, ecc., ma i risultati pratici furono insignificanti o negativi.

Più notevoli risultati si sono invece ottenuti col *benzolo*. Koranyi, il quale per il primo studiò l'azione del benzolo nei leucemici, osservò, dopo un fugace aumento, una rapida diminuzione dei leucociti, e una corrispondente diminuzione di volume della milza e delle ghiandole linfatiche.

Gli studi successivi di numerosi altri ricercatori (Stein, Eppinger, Neumann, Ravenna, Luzzatto, Bianchi, Martin Pereira) hanno stabilito che il benzolo agisce sia direttamente sul tessuto emopoietico, nel quale a lungo andare produce alterazioni di natura aplastica, sia sugli elementi circolanti ed in particolar modo sulle forme immature ed indifferenziate.

Anche il benzolo non ha però un'azione costante e specifica; esso esplicherebbe la sua attività antileucocitaria per effetto di benzoleucotossine circolanti che durano quanto dura il trattamento.

Ma il più importante trattamento sintomatico antileucemico data dal 1902, quando i medici americani Persey, Hell fecero noti i primi casi di leucemia *guariti* con le *irradiazioni*.

Il miglioramento del quadro morboso era notevole e tale da indurre nella speranza di stabile guarigione, perchè si produceva una spiccata leucolisi che riportava il numero dei leucociti a cifre normali od anche inferiori alla norma, le forme patologiche diminuivano od anche scomparivano del tutto, rapidamente diminuiva il tumore di milza e delle ghiandole linfatiche.

Col passare però degli anni e con l'osservazione prolungata dei soggetti trattati si riscontrò che dopo un periodo di tempo più o meno breve, il numero dei globuli bianchi tornava ad aumentare colle stesse caratte-

ristiche morfologiche precedenti, la milza e le ghiandole riprendevano a tumefarsi, mentre l'affezione diveniva più difficilmente influenzabile con nuove applicazioni di raggi.

Sul meccanismo dell'azione antileucemica esplicato dai raggi X sono state formulate diverse ipotesi.

I raggi X dimostrano a piccole dosi un'azione eccitante sull'attività vitale e neoformativa delle cellule, mentre a dosi forti tale azione s'inverte divenendo nettamente inibitrice del potere vitale e generativo delle cellule.

Secondo l'opinione, oggi più accetta, i raggi X agirebbero invece direttamente sulle cellule bianche circolanti con la produzione nel sangue di una speciale sostanza leucolitica. A dimostrazione di questo presupposto viene richiamato il fatto che il siero di sangue di un individuo trattato coi raggi, iniettato in un leucemico, produce una spiccata leucolisi con modalità quasi identiche a quelle che si verificano con l'applicazione diretta dei raggi X.

Sulle proprietà specifiche dei raggi X nelle leucemie molti ricercatori hanno indagato; Aubertin e Beujard sottoposero ad irradiazioni delle cavie nelle quali avevano suscitato una leucemia sperimentale per l'avvelenamento da piombo, e sia per l'esame continuo qualitativo e quantitativo del sangue, sia per l'esame istologico dei tessuti degli animali trattati, hanno concluso che l'azione dei raggi X nelle leucemie non è specifica, ma puramente cellulare.

Nella terapia delle leucemie sono state anche sperimentate le *sostanze radioattive* come il radio, il mesotorio e specialmente il torio X, sfruttando l'azione dimostrata dalla radiazione coma distruttiva specie sulle cellule derivanti dall'ectoderma, su quelle delle neoplasie, sui tessuti dei vasi e sui leucociti, e notando l'esito degli effetti irritativi e infiammatori che sono capaci di produrre nel midollo osseo.

Possiamo rilevare, nel complesso terapeutico delle leucemie, che nessun mezzo svolge un'azione causale e che tutto al più è invocabile la elettività di alcuni trattamenti come antileucocitari.

Il tasso e la formula leucocitaria che rappresentano, nella loro modificazione patologica, il sintoma più grave della malattia, sono influenzati in vario modo, più debolmente e più brevemente dall'arsenico e dal benzolo, più profondamente e più stabilmente dai Raggi X, ma rimangono sempre sufficienti, con varia alterazione, a caratterizzare la entità morbosa.

Resta assodato tuttavia, in tesi generale, che il migliore successo terapeutico e rappresentato da una temporanea regressione della malattia, che si esplica con diminuzione delle tumefazioni leucemiche e del corrispondente tasso leucocitario circolante (leuco-emia) e che il miglioramento è legato quindi alla intensità dei fenomeni leucolitici diretti che la cura è in grado di provocare. S'intende perciò come a questa ultima mira si siano rivolti a lungo gli sforzi degli Autori, ricercando la possibilità di vincere la leucocitosi morbosa con quei mezzi che sembravano scaturire dall'azione combinata del trattamento e della reazione organica.

Si sono così aggiunti i tentativi per la produzione di un siero leucolitico. Di questo nuovo indirizzo dato alle ricerche, e che più particolarmente riguarda l'argomento del presente lavoro, io cercherò di riassumere un po' più diffusamente la storia.

Sin dal 1899 noi troviamo menzione di esperienze condotte in questo senso. In tale epoca infatti il Metchnikoff tentò la formazione di un siero

leucocitolitico praticando nei topi iniezioni di gangli linfatici di coniglio.

Il Delezenne, poco tempo in appresso, potè dimostrare che il siero ricavato da animali (conigli) opportunamente trattati con emulsione di globuli bianchi, dimostrava una attività antileucocitaria con immobilizzazione degli elementi e seguente rapida distruzione.

Nel 1900 il Funk ottenne un siero inoculando nelle cavie milza di conigli. Tale siero era attivo sui leucociti, sia inoculato nella cavità peritoneale dei conigli, sia *in vitro*, se messo a contatto con essudato peritoneale dei conigli stessi.

Lucatello nel 1901 praticò nei conigli e nelle pecore inoculazioni di leucociti isolati dal sangue dei leucemici e potè dimostrare *in vitro* le proprietà citolitiche del siero degli animali così preparati ed anche la sua attività, in tre casi di leucemia, ottenendo, specie in uno di essi, una cospicua diminuzione del tasso leucocitario.

Nel 1907 il De Luca rese note alcune sue esperienze dirette ad ottenere un siero leucolitico da pazienti affetti da leucemia e trattati coi Raggi X.

Nello stesso anno Capps e Smith compirono una serie di ricerche nei riguardi dell'esistenza e della produzione di leucolisine nel sangue. Essi ne tentarono anche l'applicazione terapeutica, iniettando nella cavità peritoneale di un leucemico il siero ottenuto da un paziente affetto da leucemia linfoide e trattato da due anni con irradiazioni. Gli Autori riscontrarono una rapida diminuzione del tasso leucocitario, di natura transitoria.

Nel 1913 il Manoukhine dimostrava che mentre il siero di cavie normali, messo a contatto con dei leucociti, era capace di distruggerne circa l'8 % nelle 24h, il siero di cavie alle quali era stato iniettato quantità di circa cmc. 0,1 di siero di montone, era capace di distruggere nelle 24h circa il 30 % di globuli bianchi.

Dalle esperienze di Galiacy Ieane (1923) praticate con siero di coniglio trattato a lungo per via endovenosa con leucociti di leucemico cronico, risulta che il siero iniettato a piccole dosi negli stessi soggetti che avevano fornito i leucociti, non produce variazioni leucocitarie apprezzabili; a dosi più forti provoca una leucopenia che cessa però con la sospensione del trattamento.

La più estesa esperienza è stata acquisita nel campo in questione dal Lindstroem con una serie di ricerche pazienti e a lungo perseguite. I primi risultati risalgono al 1921 e si possono riassumere così:

Un montone viene trattato per via endovenosa con globuli bianchi di ratto, previamente lavati e filtrati. Il siero del sangue di questo montone viene poi iniettato nei ratti: il siero, iniettato a dosi moderate, abbassa dapprima, eleva poi il numero totale dei globuli bianchi; a forti dosi invece produce un abbassamento non seguito da elevazione. L'H B e i globuli rossi sono egualmente influenzati. In altre esperienze protratte per più mesi con dosi piccole di siero, si è avuto l'effetto di abbassare dapprima il tasso dei globuli bianchi; però con l'ulteriore trattamento esso è nuovamente risalito alla cifra di partenza.

Animali di controllo trattati con siero di montone che non aveva subito le iniezioni dei leucociti, hanno avuto minima modificazione del sangue.

Altre esperienze vengono condotte su leucemici con queste modalità. Dal sangue di un leucemico vengono isolati, lavati e filtrati i globuli bianchi, che sono poi iniettati in ratti e montoni per la produzione di un siero. Il siero, usato nel medesimo leucemico che aveva fornito i globuli

bianchi, ha portato progressivamente ad una assai notevole diminuzione dei leucociti, che non è stata però di natura permanente, poichè il tasso leucocitario è andato poi progressivamente crescendo sino a tornare alla cifra primitiva.

Negli anni seguenti il Lindstroem prosegue le sue ricerche ed un esteso rendiconto di esse troviamo in una monografia del 1927. Vi si parla di vera e propria immunizzazione degli animali verso il trattamento leucocitario specifico.

Al siero, ricavato immunizzando conigli e porcellini d'India con globuli bianchi di leucemico, viene di solito aggiunto come complemento siero del soggetto stesso.

Sono descritti 10 casi (in alcuni di essi però all'azione del siero viene associata quella dei Raggi X). I risultati nei vari casi mostrano spiccate differenze, ma in linea generale si osserva in tutti i pazienti una notevole diminuzione del tasso leucocitario a scapito specialmente delle forme immature; il miglioramento ematico talvolta si mantiene per parecchi mesi ed in casi anche per anni.

Con la disamina delle esperienze fatte e sommariamente elencate, di fronte a coloro che considerano la distruzione leucocitaria provocata, secondaria, indiretta ed aspecifica, nasce l'altra tendenza a valutare i fenomeni leucolitici alla stregua di quelli immunitari, così da giustificare la possibilità della produzione di sieri leucolitici specifici.

Limitando l'indagine agli esiti terapeutici del trattamento, si trascura per lo più un elemento che a mio modo di vedere è capace di fornire delucidazioni sulla patogenesi della leucolisi ed anche, in certi termini, sul valore etiologico e sulle proprietà del fattore apparentemente provocato: intendo alludere a quello che è il meccanismo con il quale si esplica la leucolisi, studiata particolarmente con l'osservazione delle varie morfologie con cui si produce di fronte alle cause diverse capaci di provocarla. A questa osservazione mi sono più particolarmente dedicato, perchè credo che solo a traverso questo studio di laboratorio, paragonato all'evoluzione morbosa della leucocitosi leucemica, nella quale l'atipico e abnorme aumento leucocitario costituisce per noi oggi il sintoma più appariscente e l'unico mezzo per combattere la malattia coi diversi fenomeni che ad essa si connettono, si possa giungere a risultati che opportunamente valutati, permettano di contribuire allo studio dell'entità del processo leucolitico, sia sotto un punto di vista che lo contrappone al comune o meglio noto processo emolitico, sia nella eventuale possibilità di provocazione terapeutica di esso.

L'ordine con il quale ha svolto le indagini è il seguente:

Osservazioni sulla curva leucocitaria nei leucemici e sulla leucolisi spontanea.

Morfologia fisiologica della leucolisi, e leucolisi nei leucemici.

Modificazioni *in vitro* della leucolisi leucemica con l'uso di auto- ed eterosieri.

Autoemotrattamento dei leucemici.

*
* *

L'esame del sangue sistematico dei leucemici durante una prolungata osservazione clinica mette quasi sempre in rilievo un decorso vario e soggetto a sensibili modificazioni, che appaiono spiccate seguendo appunto

l'andamento della curva leucocitaria. Tali variazioni, specie nelle forme di leucemia con sintomi acuti, possono essere molto intense e accompagnate da fenomeni clinici particolari; si tratta spesso di vere crisi leucolitiche apparentemente spontanee, poichè esse si verificano al di fuori di ogni causa apprezzabile ed in specie di qualsiasi trattamento e di ogni complicanza infettiva. L'esame della formula leucocitaria in corrispondenza della crisi, dimostra per lo più una diminuzione delle cellule immature e la presenza di un notevole numero di elementi cellulari alterati e disfatti: nuclei picnotici, ombre nucleari e brandelli protoplasmatici, placche reticolate, granuli in massa liberi ecc. Alle modificazioni del sangue fanno riscontro le modificazioni degli organi interni; sopratutto la milza, il fegato e le gh. linfatiche subiscono riduzioni di volume repentine e talvolta assai cospicue, ed alla palpazione diminuiscono di consistenza.

Può contemporaneamente aversi miglioramento generale con sensazione subbiettiva di benessere del paziente, e il fenomeno può sopravvenire in un periodo di estrema gravità o premortale. La temperatura, dopo qualche accesso febbrile più elevato del consueto, si rende subfebbrile fino a ritornare talora per qualche giorno normale, mentre si susseguono copiose sudorazioni. La crisi leucolitica è caratterizzata anche da un aumento della quantità di acido urico nelle urine.

Nei casi di leucemia linfoide i vari pacchetti ghiandolari, dopo un periodo di tensione dolorosa, diminuiscono assai di volume, mentre la loro consistenza si fa quasi molle. Però non sempre questa diminuzione di volume delle ghiandole è l'esponente di una crisi leucolitica, poichè il fenomeno può verificarsi con significato inverso e rappresentare invece un più rapido ritmo di riversamento in circolo degli elementi. Riesce allora difficile apprezzare se eventuali fenomeni di distruzione leucocitaria iniziali concomitanti siano un gioco, poichè essi vengono controbilanciati dalla *poussée* leucocitaria dovuta alla rapida liberazione nel circolo delle cellule del tessuto iperplastico. La conta dei leucociti in questi casi non è sufficiente a rendere conto della vera natura del fenomeno e solo l'osservazione degli elementi, sia a fresco ed all'ultramicroscopio, e il reperto di cellule in disfacimento, può indicare il significato e l'entità di esso.

Nelle forme leucemiche croniche, invece, tali fenomeni sono meno impetuosi, il decorso è più monotono, le variazioni sono più lente a stabilirsi e necessariamente sono comprese in un più lungo decorso, per cui la cifra leucocitaria appare alla nostra osservazione sia progressivamente crescente, sia stabilita a varia altezza numerica, od infine si può cogliere anche qui uno stadio di oscillazione del valore leucocitario con le caratteristiche, però attenuate, precedentemente accennate per le forme a carattere acuto.

Da questi fatti si ricava l'impressione che l'organismo impieghi i propri poteri di difesa a combattere l'iperleucocitosi, come l'elemento che è intensamente legato all'essenza morbosa delle leucemie e che attraverso alternative e modificazioni di vario conto, trova nella leucolisi la via più diretta a diminuire il danno della diffusa proliferazione mieloide.

L'esistenza o la produzione occasionale nel siero di sangue di una sostanza leucotossica, con proprietà particolari di azione, è discussa da moltissimi AA. che su di essa hanno indagato ed ormai quasi tutti riconoscono un potere leucolitico di diversa intensità al siero di sangue. Le esperienze sono state condotte sia negli stati infettivi accompagnati da leucopenia, sia negl'individui sani, e con modalità assai diverse di tecnica. Alcuni ricer-

catori infatti si sono valsi della proprietà che ha il nucleo dei leucociti non più vitali di fissare alcune sostanze coloranti; altri sono semplicemente ricorsi al conteggio ripetuto dei leucociti in una emulsione titolata del siero in esame; altri ancora si sono valsi dell'osservazione microscopica, riferendosi alla scomparsa dei movimenti ameboidi dei leucociti. Ma se esiste l'accordo nell'attribuire proprietà leucolitiche al siero di sangue, i dubbi sorgono nell'interpretazione di esse. Sono sopratutto i dati morfologici che possono in primo luogo differenziare le diverse modalità distruttive dei leucociti e ne sono una prova le stesse diverse osservazioni che troviamo sparse nella letteratura. Sulla sopravvivenza dei gl. bianchi le prime indagini furono condotte da Hagem, Henocque, Ranvier, Gaglio e poi dalle classiche esperienze riportate nel Trattato di tecnica ematologica del Jolly. Questo A. sin dal 1903 si diresse a stabilire la durata della vita dei leucociti al di fuori dell'organismo. I caratteri sui quali Jolly si basa per definire tale durata, sono la persistenza dei movimenti ameboidi e le emissioni di pseudopodi. Nelle numerose comunicazioni fatte anche negli anni successivi su questo argomento alla Società Biologica di Parigi, egli giunge ad affermare che man mano che il leucocita si avvia alla distruzione, il suo nucleo diviene più apparente e rifrangente e perde la sua struttura normale, non riconoscendosi più il reticolo di cromatina; di poi si risolve in una sola massa sferica che occupa quasi tutta la cellula. In alcuni casi il nucleo si frammenta in più sferule che possono liberarsi dal protoplasma.

Cardito sin dal 1898 faceva le medesime osservazioni affermando che il leucocita normale che al di fuori dell'organismo va incontro alla morte, si arricchisce di granulazioni ed aumenta di volume.

Anche Goodmann nel 1908, parlando dell'azione leucotossica del siero di sangue, afferma di aver osservato che tale azione si esplica particolarmente sul nucleo, il quale perde il suo normale contorno, presenta vacuoli, si diffonde quasi nell'intera cellula.

In ripetute osservazioni fatte a tavolino riscaldato a carico dei leucociti di individui normali, immersi nel loro siero od in soluzioni isotoniche, ho potuto rilevare gli stessi caratteri, con piccole variazioni di durata e di comparsa, quali erano già stati messi in evidenza dalla Forti.

I leucociti, nelle ricerche sulla loro sopravvivenza, vanno man mano perdendo i loro movimenti ameboidi, si presentano come figure rotondeggianti a contorno sempre netto, mentre il nucleo si fa sempre più evidente ed uniforme nella sua struttura. Le granulazioni protoplasmatiche mostrano a loro volta la tendenza a riunirsi sino a formare gruppi compatti rifrangenti, che per solito vengono a porsi eccentricamente a contatto del contorno cellulare.

Sulla morfologia della leucolisi leucemica oltre le recenti ricerche di Gosio io non ho trovato riscontro nella letteratura, per quanto da tutti siano descritti i risultati di tale distruzione e la frequenza con la quale nei leucemici siano presenti elementi disfatti o resti cellulari di vario aspetto. Le particolarità che ho potuto osservare sono sufficienti a caratterizzare questa forma di leucolisi e ne addurrò gli aspetti abitualmente osservati.

Le numerose osservazioni da noi fatte a carico dei leucociti leucemici, sono state condotte in condizioni diverse di esperimento, sia per la forma di leucemia (mieloide o linfoide), sia per quanto riguarda i precedenti tentativi terapeutici con i Raggi X, sia infine per la disparità delle cellule prese in esame — mononucleati polinucleati —. Le variazioni riscontrate nei di-

versi casi, a prescindere dalla rapidità e dalla intensità dei fenomeni, sono state tenui così da permettere una specie di schema morfologico generico delle tappe percorse dalla distruzione leucocitaria.

Le osservazioni furono compiute sia prelevando direttamente una goccia di sangue, che veniva osservata su un vetrino porta oggetti, sia più frequentemente su i gl. bianchi lavati ed uniti, in goccia schiacciata, a sieri normali o ritenuti leucolitici. Esse furono prevalentemente condotte all'ultramicroscopio, seguendo il consiglio esposto precedentemente da Gosio.

Pur non trascurando l'indagine globale sulla massa leucocitaria a carico del preparato, ho portato attenzione particolare su cellule isolate o su un gruppo di elementi, in maniera da poterne seguire con dettaglio le successive trasformazioni. Più sensibili si mostrano in ogni caso alcune forme leucocitarie immature.

Esporrò ora l'osservazione compiuta con le modalità suesposte a carico di un leucocita, prelevato dal sangue di un malato affetto da leucemia mieloide acuta e in periodo di acuta riduzione del tasso leucocitario, ed immerso nel proprio siero.

Il leucocita, oggetto dell'indagine, è un mononucleato della grandezza di circa quattro volte un gl. rosso. All'inizio dell'osservazione, esso presenta un netto contorno cellulare, un grosso nucleo ovoidale ed allungato che occupa circa metà della cellula, in posizione eccentrica, di color grigiastro, contornato da granulazioni rifrangenti che occupano quasi tutto il protoplasma. Quest'ultimo appare assai scarso e si intravvede in alcuni tratti per un colorito più oscuro che intercede fra contorno cellulare e contorno nucleare. Dopo qualche tempo, circa mezz'ora, specie dove il nucleo è addossato alla periferia, si nota una più o meno fine festonatura del bordo cellulare che appare in alcuni tratti più rifrangente, in altri tratti invece più pallido e trasparente. In corrispondenza della festonatura le granulazioni protoplasmatiche appaiono più rifrangenti e ammassate. Il nucleo è marezzato di grigio, biancastro, irregolare.

Indi, dopo circa un'ora (i tempi sono però variabili) si osserva che per un tratto, specie nel lato in corrispondenza del quale è addossato il nucleo, il contorno cellulare è interrotto e scomparso. Anche al polo opposto possono notarsi alterazioni della membrana cellulare con festonatura stretta ed aspetto come segmentato di essa, per cui a tratti netti rifrangenti, seguono tratti indistinti. Le granulazioni protoplasmatiche sono in alcune zone più scarse, lasciando quasi degli spazi vacuolari, mentre sono più abbondanti e compatte in altre, specie lungo il lato maggiore del nucleo, se questo ha forma allungata.

Dopo circa due ore si osserva che le granulazioni protoplasmatiche addossate al nucleo si fanno strada per fuoruscire all'esterno, da quel lato in cui è stata notata l'alterazione primaria della membrana nucleare. La migrazione di esse va man mano accentuandosi e dopo due o tre ore le granulazioni sono in gran parte all'esterno della cellula, in una lunga coda. Diviene così ben evidente l'interruzione del bordo cellulare per un tratto che generalmente corrisponde a circa un terzo dell'intera circonferenza, fenomeno che però è dovuto a rigonfiamento cellulare e quindi ad un allontanamento dei due monconi di membrana cellulare dal punto di interruzione iniziale.

Il nucleo a contatto della membrana cellulare, sporge all'esterno della « ombra leucocitaria ».

Passate circa quattro-cinque ore il nucleo, scivolando accollato ad uno dei bordi protoplasmatici liberi, diviene sfumato, meno netto, e fuoriesce dalla cellula, disgregandosi successivamente in materiale fioccoso. Talchè si possono tracciare le seguenti fasi:

Festonatura parziale o totale del bordo cellulare. Interruzione del bordo stesso. Fuoruscita di granulazioni protoplasmatiche. Disgregazione cellulare totale.

Queste modificazioni si manifestano al completo per una modesta percentuale di elementi, poichè molti altri si mostrano indifferenti a lungo, nè io mi sono prefisso di determinare la « sopravvivenza » di essi. Alcuni elementi poi accennano alle suddette modificazioni, arrestandosi ad una fase più o meno avanzata o modificandosi in tempi diversi. E' difficile tracciare un criterio assoluto, però possiamo dire che è più facile osservare i fenomeni suddetti per i grossi elementi mononucleati a nucleo rotondeggiante od incurvato, con granulazioni rifrangenti, non però così compatte e diffuse da ricoprire quasi tutto il nucleo, come avviene di solito per le forme più piccole di tipo linfocitario.

Le modalità morfologiche di distruzione su descritte, sono così particolari e si rinvengono in determinati periodi di abbassamento leucocitario, che mi sembra poter affermare costituiscano una peculiare caratteristica della leucolisi leucemica spontanea.

Troviamo riscontro di esse nell'osservazione degli strisci di sangue prelevato da un leucemico?

Per poter rispondere affermativamente bisogna considerare la diversità dei reperti che si ottengono necessariamente dall'osservazione dei preparati all'ultramicroscopio e degli strisci colorati. Infatti l'illuminazione su fondo oscuro dell'ultramicroscopio, mette in evidenza più fini e precise alterazioni di struttura e di contorno, che sarebbe vano riconoscere in uno striscio. D'altra parte non si può non tener conto in così delicate osservazioni, dell'azione meccanica e perturbatrice della preparazione per striscio, specialmente in confronto dell'integrità e della libertà in cui, per così dire, vengono lasciate le cellule nell'osservazione diretta in goccia schiacciata. E' difficile quindi su tale correlazione indicare dei rapporti ben determinati, però, tenendo conto di tali elementi, io ritengo che nei preparati per striscio noi possiamo riportarci solo a risultati definitivi di una compiuta distruzione, considerando la percentuale di elementi disfatti, ombre nucleari, placche reticolate, gruppi di granuli e filamenti protoplasmatici, che in determinati periodi abbondano nel reparto ematico per striscio.

Non è altrettanto facile dire se le cellule così dette degenerative (deformate, vacuolizzate, pallide, picnotiche, sfrangiate), che più o meno numerose negli strisci di sangue leucemico divengono abbondanti in alcuni periodi della evoluzione morbosa, siano cellule indiziate alla distruzione.

Se a questo punto riportiamo l'attenzione sulle modificazioni spontanee del tasso leucocitario leucemico, delle quali addietro ho fatto menzione, possiamo notare come le crisi in diminuzione siano precedute o accompagnate in genere da speciali fenomeni clinici. Essi sono sopratutto costituiti dai periodi di accentuata gravità con cospicue elevazioni febbrili accessuali, con aumentata tumefazione e tensione della milza e delle glandole linfatiche, con *poussées* emorragiche e sintomi inquietanti nei riguardi dello stato generale e della circolazione, ai quali segue abbondante sudorazione, caduta della febbre, diminuzione del tumore della milza o delle ghiandole

tumefatte, rapida regressione dei sintomi gravi e senso di miglioramento talora sorprendente delle condizioni subiettive dell'infermo.

In corrispondenza di tali crisi negli strisci di sangue si nota, insieme alla variazione del tasso leucocitario, la comparsa o l'aumento assai considerevole delle cellule in disfacimento sopra descritte.

Ebbene, se noi riuniamo tali fenomeni con le modificazioni qualitative e quantitative dei leucociti, con le modalità speciali assunte dalla distruzione leucocitaria all'ultramicroscopio, abbiamo un complesso di fenomeni clinici e di laboratorio sufficienti ad attestare una reazione attiva di difesa organica se non contro la causa morbosa, almeno contro l'iperleucocitosi conseguenza di essa. Vedremo più in là quali ipotesi possono farsi sui mezzi con i quali tale reazione si esplica; ad ogni modo se questi fatti possono essere riportati a comuni principi della reazione d'immunità, io ho cercato d'indagare, ricorrendo all'autoleucotrattamento dei leucemici confrontato opportunamente con quello decisamente aspecifico proteinoterapico. Il controllo della leucolisi è stato tenuto, come ho detto, all'ultramicroscopio, in vario periodo di trattamento, con la determinazione sistematica del tasso leucocitario del malato, e con lo studio dei preparativi ematologici in serie. I risultati sperimentali sono stati corredati dal tentativo di produrre sieri leucolitici in alcuni animali di laboratorio.

Tecnica. — I leucemici trattati, se pure in numero modesto (N. 5) il che risulta evidente per la delicatezza delle singole determinazioni, si differenziano tuttavia tra loro, sia per la forma leucemica (leucemia mieloide: casi I, III, IV, V; leucemia linfoide: caso II), sia per la diversa percentuale di forme immature, sia ancora nei riguardi di precedenti tentativi terapeutici e per il diverso comportamento dimostrato in particolare verso i raggi X.

Infatti diversa sensibilità si è verificata seguendo queste varie condizioni di esperimento.

Partendo dal concetto che abbiamo visto scaturire dall'osservazione ematologica dei leucemici e dalle ricerche in vitro sulle leucolisi, che cioè l'organismo del leucemico, possa essere sede di un'attiva azione di difesa verso il sintoma fondamentale della affezione morbosa, quale la leucocitosi atipica, reazione organica che si esplicherebbe con la produzione di sostanze leucolitiche o leucotossiche, ed in base ai principi della immunoterapia specifica, dopo qualche tentativo fatto con gl. bianchi lavati, ho adottato con metodo progressivo le iniezioni endomuscolari di sangue leucemico *in toto*.

La tecnica da me seguita consiste nell'estrazione con siringa di una data quantità di sangue dalle vene del braccio e nella successiva e immediata inoculazione di esso nei tessuti profondi della regione glutea. Il numero dei globuli bianchi e la formula leucocitaria, sono stati seguiti con esami quotidiani e ripetuti nello stesso giorno, praticati nelle medesime condizioni di ricerca.

Durante il trattamento emoterapico, ogni altra forma di terapia venne sospesa, così da non creare incertezze sull'effettivo valore dei risultati raggiunti.

Ai casi più tipici unisco un diagramma per una più pronta ed esatta visione del comportamento della curva leucocitaria in corrispondenza del trattamento.

CASO I. — G. L., di anni 39, donna di casa

Nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi remota. Ha avuto tifo a 18 anni. Sposata a 26 anni ha avuto tre gravidanze. Ha fatto sempre vita di privazioni e di fatica.

Nell'estate del 1926 ha cominciato a notare facile stanchezza ed esauribilità al lavoro, intenso prurito cutaneo. Nel settembre dello stesso anno comparvero manifestazioni emorragiche (metrorragie, gengivorragie, suffusioni cutanee) che indussero notevole pallore della cute e delle mucose.

Nei mesi seguenti si aggiunse senso di tensione addominale, elevazioni febbrili irregolari, palpitazione e dispnea da sforzo.

La paziente entra una prima volta in Clinica il 13-XII-1927.

L'*E. O.* dimostrò la milza debordante fino a circa due dita sopra la cresta del pube e estendentesi a destra fino a tre dita dalla cresta iliaca; polo sup. all'8° spazio sull'ascellare media. Consistenza durolignea, superfice regolare, margini netti. Il fegato in alto alla 5ª costola sull'emiclaveare, in basso deborda due dita dall'arcata.

Esame ematologico: gl. rossi 2.300.000; gl. bianchi 154.000; formula leucocitaria: pol. neut. 34 %, pol. eos. 1 %, pol. bas. 5 %, mielociti neut. 40 %, mielociti eos. 10 %, cellule indifferenziate 10 %.

Il 28 gennaio 1928 viene iniziato il trattamento radioterapico che viene ripetuto il 1° febbraio, l'8 febbraio, il 18 febbraio, il 9 marzo. Si è verificato durante di questo un apprezzabile miglioramento delle condizioni subbiettive.

La milza si è ridotta gradualmente di volume. Il tasso leucocitario è andato progressivamente diminuendo tanto che un esame di sangue praticato il 9 marzo dà 98.000 leucociti, senza sensibili variazioni percentuali dei costituenti la formula leucocitaria: pol. neut. 37, 3 basofili, 1 eosinofilo, 3 linfociti, 3 monociti, 51 mielociti, 2 mieloblasti.

La p. esce dalla Clinica il 19 marzo 1928 e rimane in condizioni di benessere sino verso la fine d'agosto dello stesso anno, quando sopravvengono le febbri vespertine, il senso di tensione addominale e stanchezza estrema. Riaccolta in Clinica il 19 novembre 1928, si constata che la milza giunge sino alla fossa iliaca sin. ed oltrepassa la linea mediana a destra di circa 4 dita sull'ombellicale trasversa; è dura, dolente. L'esame del sangue dimostra: 2.000.000 di gl. rossi; 95.000 gl. bianchi. Formula leucocitaria: pol. neut. 40, eos. 2, bas. 2, linfociti 10, mielociti 30, cellule indifferenziate 16. La p. viene irradiata una prima volta il 24 novembre ed una seconda volta il 18 novembre.

La p. non fu immediatamente sensibile come la prima volta alle irradiazioni, sia nei riguardi dello stato generale, sia nei riguardi del tasso leucocitario, poichè il 16 dicembre i gl. bianchi sono 150 mila ed il 19 dicembre 200.000.

Però sottoposta la paziente ad una cura di arsenico ad alte dosi, durante di essa si verifica una notevole leucolisi, che nel gennaio conduce i gl. bianchi intorno ai 60.000-70.000.

Il 16 febbraio, cioè a distanza di due mesi e mezzo dall'ultimo trattamento radioterapico, viene iniziato l'autoemotrattamento con l'iniezione endomuscolare di 2 cmc. di sangue estratto dalle vene del braccio. I gl. bianchi, che prima dell'iniezione erano 58.000, nel giorno seguente salgono a 80.000 e nel giorno seguente ancora a 100.000, per poi ridiscendere il 3° giorno a 62.000. Non si ebbe nessun fenomeno generale. Nello striscio, tre giorni dopo l'iniezione, si nota la comparsa di un notevole numero di eosinofili (10 %).

Il 19 febbraio viene praticata la seconda iniezione di sangue, la quale è seguita anch'essa da un rapido aumento del tasso leucocitario, al quale segue nuovamente una cospicua diminuizione. Il 22 febbraio viene praticata la terza iniezione di sangue ed il 25 febbraio la quarta.

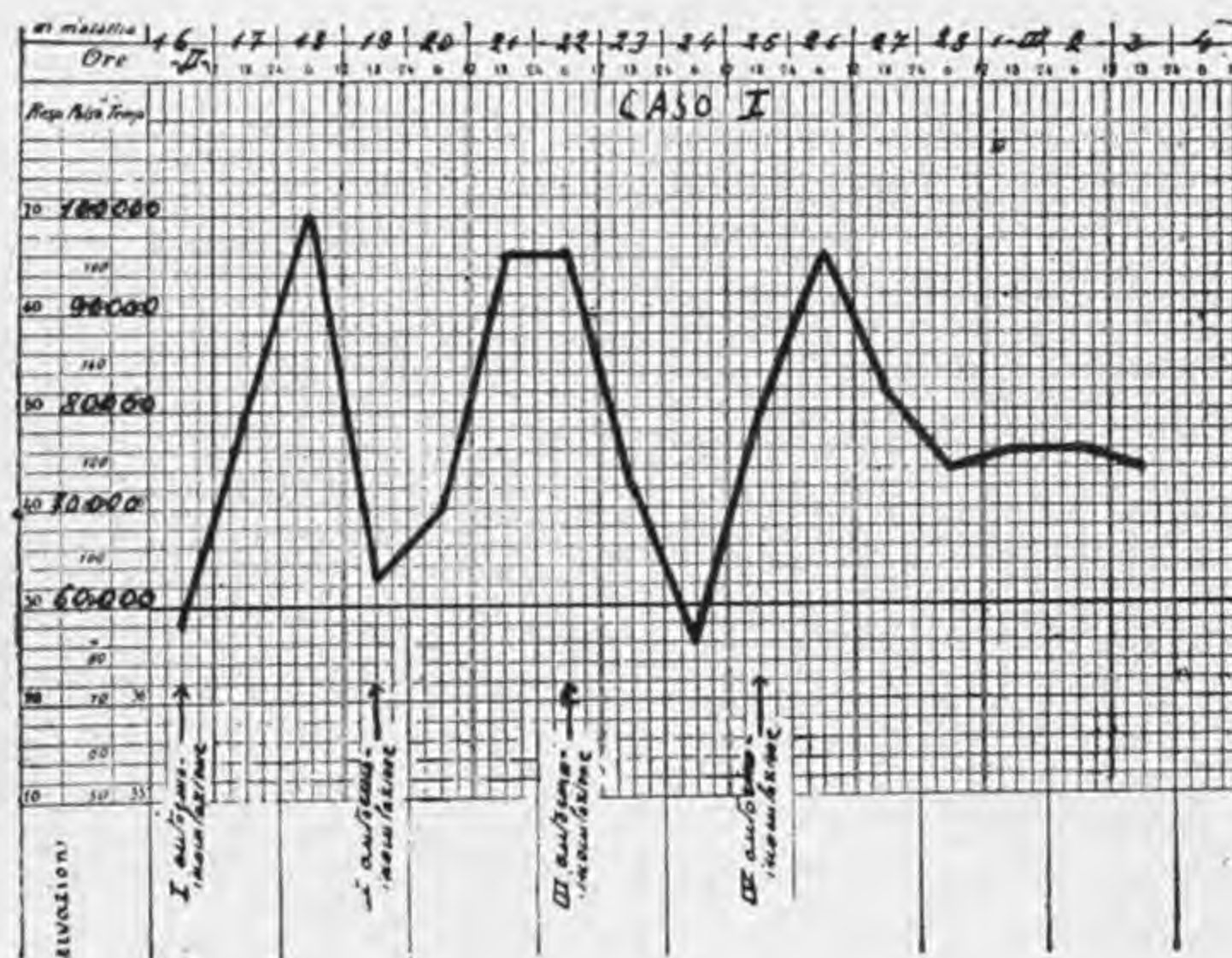
Non si sono mai presentati fenomeni generali. All'esame microscopico degli strisci si nota che gli eosinofili, saliti alla proporzione del 16 %, sono in parte fortemente vacuolizzati e poveri di granuli sempre più pallidi. Numerosi i mielociti che presentano il nucleo picnotico a maglie scolorate, rigonfio, protoplasma talvolta vacuolizzato.

Per i pochi giorni che la p. rimase sotto la mia osservazione, dato che essa il 4 marzo volle lasciare la Clinica per riprendere le proprie occupazioni, il tasso leucocitario si comportò nella maniera che ho riprodotto graficamente nella tav. 1 allegata. Da essa si rileva come l'innalzamento seguito da diminuzione, verificatosi dopo le prime iniezioni, sia sostituito dopo la terza iniezione da una diminuzione, cui segue un nuovo aumento del tasso leucocitario. Si osserva ancora che dopo la 4ª iniezione la

cifra dei gl. bianchi tende a mantenersi ad un livello quasi costante. Se noi esaminiamo la formula leucocitaria del 16 febbraio, all'inizio del trattamento, e quella del 3 marzo epoca dell'uscita della paziente, registriamo la seguente differenza:

I.		II.	
Pol. neut.	58	Pol. neut.	70
» bas.	2	» bas.	0
» eos.	0	» eos.	1
Linfociti	4	Linfociti	5
Monociti	4	Monociti	4
Promielociti	1	Promielociti	0
Mielociti neutr.	30	Mielociti neutr.	18
» eos.	1	» eos.	2

Dunque una riduzione della percentuale di cellule immature.

La milza il 3 marzo si presenta ridotta di volume fino a trovarsi un dito al di sopra dell'ombellicale trasversa.

GRAFICA I.

Esempio di reazione leucocitaria immediata in corrispondenza dell'autoemotrattamento in un caso di leucemia mieloide (caso I).

Dopo l'uscita dalla Clinica, non ho più avuto notizie della p. che risiede in città lontana da Roma.

CASO II. — M. A., di anni 52, domestica. Nulla nel gentilizio. Ebbe 7 gravidanze di cui 3 a termine e 4 con esito in aborto. A 18 anni ha sofferto reumatismo articolare. Dall'inizio del 1925, soffre di debolezza generale, esauribilità al lavoro e di crisi diarroiche accompagnate da dolori diffusi all'addome. Nel novembre, cessata la diarrea, la p. ha cominciato a notare piccole tumefazioni nella regione latero-cervicale sinistra. Queste « ghiandole », rimaste per un certo tempo stazionarie, nel luglio del 1927 hanno preso ad aumentare di volume, mentre altre ne apparivano nella regione latero-cervicale destra, alle ascelle, agli inguini.

La p. viene accolta in Clinica il 30-XII-1928.

E. O. In corrispondenza delle regioni latero-cervicali, inguinali, ascellari, epitrocleari d'ambo i lati si palpano numerose ghiandole di grandezza varia da un pisello ad una noce, spostabili, indolenti, di consistenza elastica, non aderenti fra loro nè ai tessuti circostanti. Ossa piatte dolenti alla pressione.

Esame ematologico: 2.450.000 gl. rossi; 207.000 gl. bianchi; formula leucocitaria costituita in massima parte da elementi linfoidi: 90 % di linfociti piccoli, 5 % di linfoblasti.

Il 16 febbraio viene iniziato l'autoemotrattamento con iniezione di 2 cmc. di sangue e le iniezioni vengono ripetute il 19 febbraio, il 22 febbraio ed il 25 febbraio. Come risulta dalla grafica N. 2 anche in questo caso le prime due iniezioni sono state seguite da reazione leucocitaria con brusco innalzamento e consecutiva diminuzione del numero di gl. bianchi. Dopo le successive iniezioni il comportamento è divenuto invece irregolare. La formula leucocitaria, sin dopo la prima iniezione, ha mostrato la comparsa in circolo di elementi granulocitici, tra cui gli eosinofili, fenomeni che si accentuarono insistendo nel trattamento.

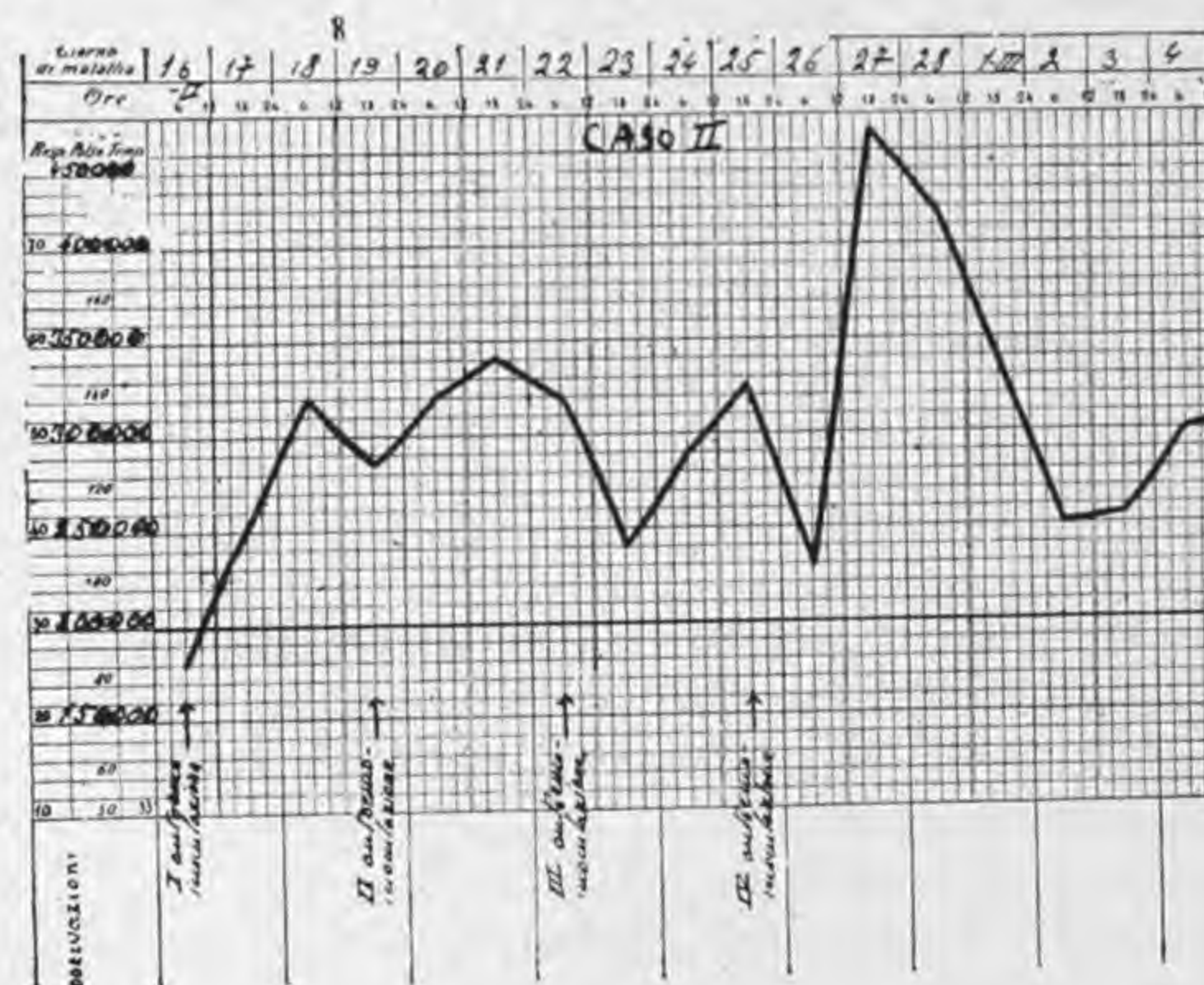
Infatti il confronto tra la formula leucocitaria dello striscio prelevato il 24 febbraio e quello del 26, cioè dopo la 4ª inoculazione, fa rilevare le seguenti differenze:

I.	
Prolinfociti	84
Linfoblasti	5
Mielociti neutr.	7
» eos.	4

II.	
Prolinfociti	69
Linfoblasti	3
Linfociti	5
Mieloblasti	2
Mielociti neutr.	13
Pol. neutr.	5
» eos.	3

Anche in questo caso le iniezioni non sono state seguite da nessun fenomeno generale, non dolori, non elevazioni febbrili, nè manifestazioni cutanee.

Il volume dei vari pacchetti ghiandolari e dei visceri addominali è invece di poco mutato.

Nell'ulteriore periodo di degenza, sospeso il trattamento, la p. ha presentato delle variazioni spontanee sia delle condizioni obbiettive che subbiettive, ripetutesi in diverse

GRAFICA II.

Comportamento della curva leucocitaria in corrispondenza dell'autoemotrattamento in un caso di leucemia linfoide (caso II).

epoche. Noi osserviamo ripetutamente, nei mesi di marzo ed aprile, il presentarsi di un complesso di sintomi che possono riassumersi come appresso.

Rapidamente, nell'ambito di 12-24 h., gruppi ghiandolari linfatici, vanno incontro a notevole tumefazione; la consistenza di essi, da molle elastica, diviene tesa; sono fortemente dolenti e distendono la cute soprastante che si fa leggermente arrossata con aumento locale del senso termico. Le condizioni generali della p. si aggravano, compaiono elevazioni febbrili accessuali (38°-39°) con agitazione e sfinimento.

Le urine si fanno torbide e presentano aumento del tasso dell'acido urico. L'alvo diviene diarroico con ripetute scariche giornaliere e nelle feci vi è la presenza di sangue. Vi sono sintomi cutanei rappresentati dalla comparsa di petecchie e di un esantema diffuso, ad elementi grandi da una capocchia di spillo ad una lenticchia, isolati o confluenti in piccole chiazze.

Durante questi fenomeni l'emocultura riuscì sempre negativa e nessuna complicanza obbiettiva potè mettersi in evidenza a carico dei diversi apparati. Gli esami di sangue praticati prima e durante i suddetti fenomeni, dimostrarono un notevole aumento del numero dei globuli bianchi, che talvolta raggiunsero anche il doppio. Gli strisci indicarono la presenza in circolo anche di cellule mieloidi.

Dopo 24-72 ore, durata intermedia della crisi, le tumefazioni ghiandolari vanno lentamente riducendosi di volume e riprendono poi lentamente i caratteri precedenti. Scompaiono i sintomi acuti, la febbre e l'esantema, le condizioni generali migliorano notevolmente mentre il numero dei globuli bianchi si riduce a valori bassi, anche inferiori a quelli di partenza, dimostrando agli strisci una forte percentuale di cellule disfatte, di ombre e di filamenti reticolati.

Nel maggio 1929, in occasione di una eruzione emorragica durante una di tali crisi, si è sovraposto un processo di eresipela che consigliò il ricovero della paziente all'isolamento.

Dopo tale processo morboso la paziente lasciò l'Ospedale restando a casa in discrete condizioni per quasi tre mesi.

Rientra in Clinica ai primi di settembre del 1929 e poco dopo il suo ingresso ha presentato una crisi con i caratteri precedentemente descritti.

Il tasso leucocitario da 175.000 andò man mano crescendo, tanto che il 3 ottobre giungeva a 352.000. Il 6 ottobre viene praticata, con le solite modalità, una iniezione di 5 cmc. di sangue: dopo 16 ore coincise una caduta di gl. bianchi a 220.000; tale cifra oscillò per qualche giorno per poi risalire a 320.000.

Intanto su di una ulcerazione ghiandolare latero-cervicale verificatasi in quest'ultima crisi, si sovrappose nuovamente un processo eresipelatoso per il quale la p. è ricoverata all'isolamento. Dopo breve degenza venne a morte con grave infezione settica generalizzata.

Caso III. — F. E., di anni 42, donna di casa.

Nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi remota.

È stata sempre fortemente anemica e si è sempre scarsamente nutrita.

Nel 1925, in pieno benessere, ha avuto una lieve emottisi, non preceduta nè seguita da alcun fenomeno e che si ripetè nel 1926 con gli stessi caratteri. Dal maggio 1928 ha cominciato ad accusare leggeri continui dolori all'ipocondrio sin.

In una visita medica fu riscontrato notevole tumore di milza che è andato progressivamente aumentando, accompagnandosi a più intensi dolori addominali. Entra in Clinica nel luglio 1928. Si mette in evidenza un tumore splenico che deborda 6 dita dall'arcata costale; in alto al VII spazio, consistenza aumentata, poco dolente. Esame del sangue: 3.400.000 gl. rossi, 340.000 gl. bianchi.

Formula leucocitaria: pol. neutr. 30 %; linfociti 4; pol. eos. 2; pol. bas. 4; mielociti neutr. 30; cellule indifferenziate 28; cellule istioidi 2.

In Clinica furono praticate alla p. 4 irradiazioni alla milza, 2 in agosto e 2 in settembre. La milza si ridusse all'ombellicale trasversa ed i gl. bianchi diminuirono fino a 128.000. L'inferma lasciò la Clinica il 30-IX-1928 e rimase in condizioni di relativo benessere fino al novembre, epoca in cui ha cominciato ad avvertire un dolore trafittivo all'ipocondrio sin. per il quale chiede nuovamente il ricovero in Clinica nel marzo 1929.

In questa epoca presenta l'addome teso, globoso; milza dura e dolente, si palpa tre dita sotto l'ombellicale trasversa. La paziente è affannata, depressa, le condizioni generali di nutrizione sono assai scadute. Dimostra febbre intermittente con elevazione fino a 38 gradi. I gl. bianchi giungono alla cifra di 300.000 con la seguente formula leucocitaria: pol. neutr. 55 %; pol. eos. 4; linfociti 5; mieloblasti 10; mielociti neutr. 26.

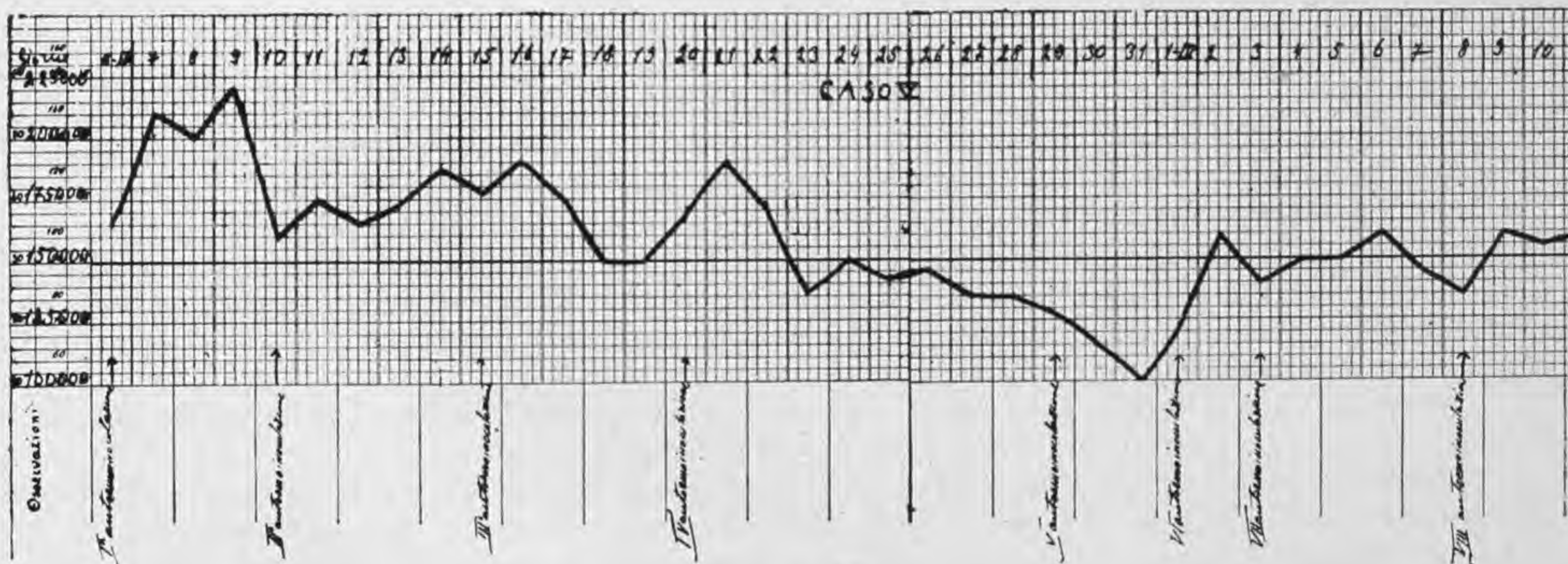
Durante la degenza, in condizioni gravi, s'iniziò il 21 marzo l'emotrattamento, con una serie di iniezioni di 5 cmc. Dopo la seconda iniezione si verifica una discesa dei leucociti alla cifra di 150.000, ma è una oscillazione transitoria con rapido ritorno a 330.000 e salita il 23 marzo a 430.000 ed il 25 marzo a 500.000, rispettivamente dopo la 4ª inoculazione. Le condizioni subbiettive dell'inferma continuarono pertanto ad aggravarsi senza speciali modificazioni viscerali. I leucociti raggiunsero il 13 aprile la cifra di 600.000. Venne a questo punto iniziata una seconda serie di iniezioni di sangue di 8 cmc., durante la quale si verificò una transitoria oscillazione con diminuzione sino a 350.000 elementi e nuovo impulso consecutivo, sino all'esito letale avvenuto il 4 maggio in stato di grave cachessia.

Caso IV. — De S. C., di anni 22, muratore.

Nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi remota.

Il 7 gennaio nel 1930 fu improvvisamente colpito da forti dolori costrittivi alle masse muscolari delle gambe e poi anche agli avambracci. Il paz. afferma che non vi era febbre e che nessuna articolazione era tumefatta od arrossata.

Volendo levarsi dal letto, il paz. notò che la deambulazione era ostacolata da tale intensa dolorabilità, che limitava anche i movimenti attivi degli arti superiori. Permanendo questo stato, il paz. chiede il ricovero in Clinica il 9 gennaio.

Grafica III.

Grafica IV.

Esempi di comportamento della curva leucocitaria a trattamento (autoemoinoculazione) protratto. (Casi IV e V).

Il p. presenta febbre continua remittente e si lamenta di dolori alle sure che si accentuano alla palpazione. All'esame obbiettivo dell'addome si nota che il fegato giunge in alto al 5° spazio; in basso si palpa a 3 cm. dall'arco costale. Milza in alto al 7° spazio sull'ascellare media, in basso si palpa due cm. al di sopra dell'ombelicale trasversa; medialmente giunge sulla linea xifo-ombellicale; la consistenza è dura. A carico dell'apparato linfoghiandolare si nota micropoliadenia latero-cervicale e inguinale.

L'esame del sangue dimostra: globuli rossi 4.000.000, gl. bianchi 170.000; nella formula si nota circa il 50 % di leucociti polinucleati ed altrettanto di cellule immature, a tipo mieloblastico, mentre sono assenti le forme intermedie.

Migliorate le condizioni generali e cessati i dolori, dopo qualche giorno di degenza, il 21 gennaio, si pratica la prima iniezione di 5 cmc. di sangue, la quale come appare dalla grafica III, viene seguita in 24 h. da un aumento del tasso leucocitario da 190.000 a 220.000 gl. bianchi. Si ebbe qualche fenomeno generale di poco conto, come una lieve elevazione febbrile, dolenzia alla regione splenica, leggera epistassi.

La curva leucocitaria il giorno 22 prese a discendere per giungere il 23 a 160.000 gl. bianchi, e dopo un nuovo e transitorio aumento, che portò i gl. bianchi a 195.000 il giorno 25, riprese a diminuire sino a giungere il giorno 30 a 125.000 gl. bianchi.

Il 30 gennaio viene praticata la seconda iniezione di sangue nella quantità di 5 cmc., la quale diede luogo ad un brusco aumento del tasso leucocitario, seguito poi nei giorni seguenti da una diminuzione con ritorno alla cifra primitiva.

Negli strisci di sangue si è notata la comparsa di cellule disfatte in forte numero, e l'aumento delle cellule intermedie granulose, di cui alcune eosinofile e basofile. Dopo la 2ª iniezione non si ebbero fenomeni generali.

Il 7 febbraio viene praticata la 3ª iniezione di 5 cmc.

La curva leucocitaria dopo una lieve ascesa (170.000 gl. bianchi) prese di nuovo a discendere e tale tendenza conservò nei giorni successivi, sino a giungere il 10 marzo alla cifra di 55.000 leucociti.

Si ebbe però un'accentuazione della dolenzia splenica, con aumento della milza che giunge 4 cm. al di sotto dell'ombellicale trasversa. Il 10 febbraio inoltre si ebbe una epistassi di poco conto, che si ripete in forma imponente il 13 febbraio tanto da richiedere il tamponamento anteriore e posteriore delle fosse nasali. La temperatura divenne febbrile a tipo intermittente. Tali condizioni si sono mantenute sino ai primi di marzo, con progressivo aumento del volume della milza il cui polo infer. giunge ad occupare anche la fossa iliaca di destra. Tasso leucocitario in progressiva diminuzione fino ad un valore minimo di 40.000 elementi. Tra ripetuti fenomeni emorragici, epistassi, espettorazione emorragica, soffusioni emorragiche, sopravviene la morte il 17 marzo.

Reperto anatomico, accanto alle caratteristiche istologiche leucemiche, dimostra negli organi emopoietici una diffusione cospicua di fenomeni emorragici.

CASO V. — O. P., di anni 34, fruttivendolo. Nulla nel gentilizio. All'età di 22 anni, soffrì di malaria. Un anno dopo, nel 1919, ha cominciato ad accusare insolita debolezza persistente accompagnantesi a modica dolenzia all'ipocondrio d. Si fece visitare solo nel 1922 ed in base al reperto radiologico, fu diagnosticata un'ulcera duodenale. Il p. però non ebbe giovamento dalle cure prescritte, e dovè essere operato di gastroenterostomia. Ma anche dopo l'atto operativo il p. era colto a periodi da vomito (a circa 3 ore di distanza dai pasti), talora accompagnato da intensa diarrea, con dolori a fascia all'addome.

Nell'ottobre 1928 fu nuovamente visitato in occasione di una crisi dolorosa e gli fu riscontrato tumore di milza notevole per cui fu consigliato il ricovero in Clinica (31-I-1929).

E. O. dell'addome dimostra: Fegato in alto al margine inferiore della 5ª costola, debordante in basso 3 cm. dall'arco costale. Milza in alto al 6° spazio sull'ascellare media, in basso palpabile 3 cm. al di sotto dell'ombellicale trasversa; l'organo tumefatto sorpassa la linea mediana di circa un centimetro; è di consistenza aumentata, liscio e dolente.

L'apparato linfoghiandolare dimostra la presenza di ghiandole di varia grandezza, dure, spostabili, indolenti, nelle varie stazioni linfatiche.

Esame del sangue: globuli rossi 3.000.000, globuli bianchi 120.000. Formula leucocitaria: pol. neutr. 37 %; linfociti 8; monociti 6; mieloblasti 6; mielociti neutr. 25; mielociti bas. 4; istiociti 14. Qualche normoblasto basofilo e qualche emazia con residui nucleari.

Durante i primi giorni di degenza la cifra dei leucociti si è mantenuta intorno a 120.000.

Il 10 febbraio viene praticata una applicazione di raggi X in corrispondenza della regione splenica. Dopo di essa permasero invariati i limiti della milza ed immutati i dolori addominali. I gl. bianchi dimostrarono una curva in aumento, giungendo progressivamente il 18 febbraio alla cifra di 180.000, sulla quale si mantennero per tutto il mese di febbraio. Negli ultimi giorni di febbraio i dolori alla regione splenica divennero più intensi.

Il 6 marzo viene iniziato l'autoemotrattamento, con una iniezione di 8 cmc. di sangue, che non fu seguita da alcun fenomeno generale. I leucociti, dalla cifra di 165.000, salirono nel giorno seguente a 210.000 ed il giorno 9, dopo una lieve diminuzione nel giorno 8, a 220.000 per ridiscendere dopo 24 ore a 160.000. Le successive iniezioni, sempre di 8 cmc. vennero praticate il 10 marzo, il 15 marzo, il 20 marzo, il 1° aprile, 4 aprile, 12 aprile, 27 maggio. Esse non dettero mai luogo a fenomeni gene-

rali di importanza (una volta l'inoculazione fu seguìta da comparsa di chiazze di orticaria, alle quali si accompagnò modica dolorabilità in corrispondenza delle masse muscolari della gamba).

Come appare dalla grafica 4ª, le iniezioni, salvo la 5ª, dettero sempre luogo a transitorie elevazioni del tasso leucocitario, seguite da una diminuzione che volta a volta raggiunge un livello più basso della cifra di partenza.

Così il 31 marzo si arriva alla cifra di 120.000 gl. bianchi. In seguito si verifica un rialzo uniforme della curva leucocitaria, ciò che coincide e potrebbe essere riferito ad una affezione influenzale sopravvenuta.

La formula leucocitaria si mostra così costituita: pol. neutr. 73; pol. eos. 2; linfociti 4; mieloblasti 1; mielociti neutr. 20.

Il volume della milza, si ridusse progressivamente di circa 7 cm. Anche le condizioni generali di nutrizione andarono progressivamente migliorando, tanto che in relativo benessere, alla fine del maggio 1929, il paziente lasciò la Clinica e riprese le proprie occupazioni. Tali buone condizioni si sono mantenute per tutto il 1929, durante il quale furono praticate tre emoinoculazioni con le modalità precedenti. Un esame di sangue praticato il 13-II-1929, dimostra 75.000 gl. bianchi.

Durante il mese di febbraio del corrente anno, il paziente notò un peggioramento delle proprie condizioni e il ripresentarsi dell'astenia e dei dolori all'ipocondrio sin. Un esame di sangue praticato il 6 marzo 1930 dimostrò 148.000 gl. bianchi.

Venne allora eseguita un'altra autoinoculazione di 8 cmc., in seguito alla quale il 10 marzo fu rilevata una cifra leucocitaria di 95.000 elementi.

Dopo un nuovo breve periodo di benessere, per il ripresentarsi dei disturbi il p. tornò a farsi visitare in Clinica. Il 18 di aprile, essendogli stati riscontrati 208.000 gl. bianchi, gli venne praticata altra autoinoculazione che venne poi ripetuta per la 13ª volta il 22 aprile. I gl. bianchi dopo un transitorio e brusco aumento sino a 290.000 sono poi progressivamente discesi a 90.000. Da allora il p. entra in un periodo di nuovo benessere, tale che può accudire alla propria occupazione. Esami periodici di sangue che gli vengo praticando in Clinica, ogni volta ripetendo possibilmente l'autoemotrattamento, dimostrano l'oscillare del tasso leucocitario intorno alla cifra di 60.000 globuli bianchi.

Dall'osservazione di questi casi, seguìti nelle migliori condizioni di esperimento, si possono trarre le seguenti considerazioni. In primo luogo è importante affermare che il prolungato autoemotrattamento non arreca fenomeni dannosi, mentre tuttavia l'organismo reagisce con speciali modalità ematiche ad ogni inoculazione. Questa reazione è dunque essenzialmente ematica, e con essa non si può mettere in rapporto una costante modificazione di decorso dei sintomi viscerali e subbiettivi, così da giustificare a tale metodo un valore terapeutico. Se nei casi I e V noi abbiamo valutato qualche miglioramento e una persistente stabilità delle condizioni raggiunte, là dove il leucemico abbandonato a sè spesso progressivamente peggiora, ciò non è sufficiente di per sè a modificare la nostra incertezza su tale possibilità. Nel valutare gli effetti ematici ottenuti con l'emotrattamento, bisogna distinguere i risultati consecutivi ad una serie di inoculazioni dagli effetti immediati di ciascuna di esse. Infatti questi ultimi consistono in modificazioni ematiche quantitative e morfologiche, che si svolgono complessivamente in quattro-sei giorni dall'inoculazione.

Si verifica di regola dopo l'inoculazione di una quantità differente di sangue (da 2 a 8 cmc.) un aumento di globuli bianchi da 20.000 a 60.000 nelle prime 12-24 ore, aumento rilevabile nei suoi estremi per mezzo di conte leucocitarie ravvicinate. La variazione in aumento si mantiene intorno alla cifra massima 1-2 giorni, indi discende abbastanza bruscamente ad una cifra che può essere quella iniziale di partenza, ma più spesso al di sotto di essa. Si ottengono così delle cuspidi che imprimono alla curva leucocitaria una linea caratteristica di cui un esempio tipico è rilevabile nella grafica N. 1. In un gruppo di queste reazioni isolate, si nota sempre

che l'esaurirsi della reazione immediata, porta più o meno tardi ad una cifra leucocitaria inferiore a quella di partenza. Le modificazioni morfologiche che accompagnano tale « reazione immediata » consistono nell'aumento o nella comparsa di forme più immature di quelle che costituiscono la fisonomia leucocitaria prevalente abituale del caso. La reazione è accompagnata non di rado da eosinofilia e, nei casi di anemia intensa, anche da immissioni normoblastiche. Dopo una serie di inoculazioni la reazione immediata tende ad essere meno intensa e talvolta è sostituita da una diretta diminuzione dei leucociti. La cifra raggiunta con un numero variabile di inoculazioni, può persistere per un notevole tempo, da uno a due tre mesi, e questo è l'unico importante dato positivo che può considerarsi, sotto l'egida delle modalità descritte, come un effetto diretto del trattamento.

La diminuzione leucocitaria risultante si verifica a carico delle cellule meno mature, così come avviene per la radioterapia, e la distruzione ha un esponente nel reperto di cellule disfatte in ombre e detriti cellulari più o meno abbondanti. Si è verificato nel caso V, che dopo un lungo trattamento, ripetutasi una sola inoculazione a distanza di qualche tempo, il tasso leucocitario fu direttamente influenzato, ottenendosi una diminuzione notevole e immediata della leucocitosi, quasi che la sensibilizzazione antileucocitaria fosse preparata allo scatenamento leucolitico.

Esaminando il caso II possiamo dire poi, a differenza di quanto hanno affermato altri AA., che anche le forme di leucemia linfoide dimostrano una netta reattività della curva leucocitaria alle autoemoinoculazioni e che inoltre, come per le forme di leucemia mieloide, non risentono alcun disturbo generale dal trattamento. Però in questo caso, anche con inoculazioni ripetute a brevi intervalli, non si riesce all'infuori delle transitorie oscillazioni, ad influenzare in modo duraturo la curva leucocitaria.

Il caso IV ci dimostra che la leucemia sub-acuta, reagisce intensamente alle inoculazioni, per quanto riguarda le modificazioni quantitative dei gl. bianchi, seguendo in pari tempo un decorso rapido e tumultuoso, per cui dopo le prime iniezioni, si convenne nell'opportunità di non insistere nel trattamento. Tale tendenza alla intensificazione dei fenomeni acuti, era documentata dalla presenza di una forte percentuale di cellule embrionarie in circolo, da fenomeni generali, epistassi, dolori splenici, febbre.

Faccio un breve cenno circa i risultati delle ricerche sperimentali.

Le indagini ultramicroscopiche, parallelamente condotte, vanno segnalate per la loro importanza nella valutazione dell'intensità e delle modalità dei fenomeni leucolitici. Tali osservazioni hanno dimostrato che in periodi in fase di diminuzione stabile della leucocitosi o meglio con un *optimum* di intensità, dopo una inoculazione che riduca direttamente il tasso leucocitario aumenta la percentuale di elementi labili al disfacimento secondo le figure che ho descritte e che sono analoghe a quelle dovute a leucolisi spontanea acuta, intendendo per leucolisi acuta quella che si svolge rapidamente con disfacimento di una cellula vivente, colpita con verosimiglianza da agenti che hanno raggiunto nel siero una determinata concentrazione attiva (leucotossine).

La morfologia della leucolisi è sempre apparsa con le caratteristiche che ho già descritte. Le diversità invece sono sorte per quanto riguarda l'intensità e la precocità dei fenomeni, poichè mentre in un leucemico in un periodo di crisi leucolitica, gli elementi più labili passano, come già abbiamo visto, dalla festonatura del protoplasma allo « scoppio » per così dire

della cellula e all'espulsione del nucleo, in una media di 5-8 ore, tale periodo oltrepassa nei suoi stessi inizi almeno 12 ore nei riguardi dei leucociti più labili, prelevati da leucemico cronico in via di aumento del tasso leucocitario.

Ho corredato questo apprezzamento mettendo a contatto in uno stesso vetrino, ma in sezioni diverse del preparato, gl. bianchi di leucemico in periodo di aumento del tasso leucocitario con siero di sangue a parti uguali di individuo normale, del soggetto stesso, e col siero di sangue di leucemico trattato, in evoluzione leucolitica. Mentre nei primi due mezzi la distruzione leucocitaria, sempre vagliata con la ricerca degli elementi più labili, si è verificata molto lentamente (18-24 ore), nel terzo caso la distruzione è risultata affrettata: così dopo mezz'ora potevano osservarsi i primi leucociti con festonatura del bordo protoplasmatico, e dopo 6-9 ore i primi leucociti erano completamente distrutti.

Ora è da chiedersi quale sia il meccanismo con il quale si provoca la distruzione leucocitaria e se essa possa essere devoluta a reazioni organiche attive specifiche, agenti di sensibilizzazione verso la leucocitosi leucemica, considerata come il più importante esponente del processo leucemico. A lumeggiare il significato di tale processo leucolitico si portano altresì i risultati ottenuti fino ad oggi nei tentativi di produrre sperimentalmente negli animali di laboratorio dei sieri leucolitici specifici; richiamandomi pertanto alle esperienze già condotte da numerosi AA. ho corredato l'indagine ricorrendo ad analoghi tentativi.

Ho così trattato delle cavie con iniezioni di sangue di leucemico di 5 cmc. ciascuna, a distanza di 8 giorni l'una dall'altra. Da quattro a sei inoculazioni si sono mostrate sufficienti a sensibilizzare l'animale; dopo 3 giorni dall'ultima iniezione con la puntura del cuore, ho estratto cmc. 10 di sangue da cui veniva separato il siero. I leucociti di leucemico, messi a contatto col siero ottenuto, hanno mostrato affrettati fenomeni leucolitici, rispetto ai controlli, e di aspetto paragonabile nelle linee generali a quelli osservati per la distruzione spontanea durante le crisi leucolitiche. In numerose osservazioni di controllo praticate con sieri di animali non trattati non ho notato, negli stessi limiti di tempo, alcuna modificazione decisiva e caratteristica.

Ed ancora gli stessi leucociti leucemici, separati e lavati, mostrano una leucolisi protratta e non tipica, conservandosi inalterati per tutto il tempo nel quale in essi si manifestano invece le note alterazioni, quando siano messi a contatto col siero e dimostrando ad osservazione inoltrata per 24-36 ore dei fenomeni di degenerazione cellulare riportabile invece all'esaurita vitalità dell'elemento.

Risulta dunque dalle osservazioni suesposte l'importanza di speciali proprietà del siero di sangue nella produzione di fenomeni leucolitici acuti.

Tale distruzione, presente con maggiore o minore intensità nel leucemico, sia in vivo che in vitro, accentuabile seguendo le leggi generali della sensibilizzazione dell'organismo, come avviene per la ormai indiscussa provocazione di sieri leucolitici animali, analogamente intesi nella loro produzione a quelli emolitici di cui vedremo non avere però le caratteristiche, grazie a quale meccanismo si produce?

Se noi esaminiamo le opinioni degli AA. che si sono occupati dell'argomento troviamo sostanziali diversità di vedute. Capps e Smith nel 1907 affermano l'esistenza di vere e proprie leucolisine che avrebbero origine

dalla distruzione dei leucociti stessi o che potrebbero anche essere formate dalle cellule linfoidi delle ghiandole e della milza. Tale sostanza leucolitica sarebbe composta di sostanze termolabili e termostabili. Il complemento sarebbe termolabile a 55°-60° e verrebbe rimpiazzato nell'individuo da nuovi leucociti freschi. A confermare tale ipotesi starebbe il fatto che in seguito al trattamento radioterapico, lo sviluppo delle proprietà leucolitiche sembra essere più grande quanto più grande è la quantità dei gl. bianchi, minore o assente quanto minore è la leucocitosi.

Anche De Luca è d'opinione che nel sangue del leucemico, circolino sostanze leucolitiche le quali finirebbero col venire neutralizzate da anticorpi che si vengono formando ulteriormente nell'organismo per stimoli non ben noti.

Ad un meccanismo strettamente leucolitico, si accostano anche Lucatello, Bozzolo, D'Ambrosio, Lindstroem; anche più recenti studi del Caronia nei bambini, tenderebbero ad affermare l'esistenza di leucolisine che secondo Manoukhine e Krolunitski sarebbero elaborate dalla milza.

L'ipotesi dell'esistenza di vere e proprie leucolisine, trova però forte difficoltà nel fatto messo sicuramente in evidenza che il siero riscaldato a 55° per 50 minuti perde le sue proprietà leucolitiche, nè le riacquista per l'aggiunta di complemento. Non appare dunque giustificato parlare di anticorpi leucolitici analoghi agli emolitici. Ma noi sappiamo che l'immunità si esplica anche con l'emissione nell'ambiente umorale di prodotti dotati di proprietà chimiche o fermentative proteolitiche. Può pensarsi allora che l'organismo in un tentativo di difesa verso l'iperleucocitosi, di fronte a dei leucociti immaturi, rileva nella loro costituzione e presenza in circolo, elementi estranei, forse sostanze atipiche, alle quali reagisce o per mezzo di speciali leucolisine o leucotossine di natura chimica, o per mezzo di fermenti leucolitici o leucotossici. Ma dato che gli agenti chimici sono termostabili, è più favorevole l'ipotesi dell'esistenza di fermenti. Tali fermenti, per quanto afferma il Ponticaccia in base alle sue ricerche, hanno origine dalla distruzione dei globuli bianchi stessi, sono termolabili a 80°, non vengono completamente distrutti, ma sono diminuiti nella loro attività dopo il riscaldamento per mezz'ora a 55°-60°, non sono emolitici, digeriscono la gelatina, si accordano con diminuzione del potere antitriptico del siero.

Quale sarebbe l'origine di questi fermenti? A questo proposito io mi riporto ad un lavoro del Villa pubblicato in *Haematologia* nel 1924. L'A. innanzi tutto richiama l'attenzione sul fatto, sul quale io ho già insistito, che in pazienti affetti da leucemia, spontaneamente si hanno sensibili modificazioni nel numero dei leucociti, modificazioni che farebbero pensare ad un « processo di autoregolazione spontanea per fattori naturalmente eccitanti o inibenti la leucopoiesi, con alternative avvicendantisi di stimolo e di inibizione ».

L'A. passa poi a dimostrare come con le iniezioni di Trinitrina, con iniezioni di sangue estratto dal p. stesso e col trattamento con Caseosan, si abbiano egualmente sensibili e pronte diminuizioni del tasso leucocitario. Di fronte alla grande molteplicità dei fattori che possono agire leucoliticamente l'A. conclude che « vi è un fattore che è la costante conseguenza di tutti, il prodotto del disfacimento dei leucociti mortificati. Negando perciò la stretta specificità di alcuni meccanismi leucolitici, si arriva ad un concetto centrale di vera specificità essenziale autonoma, indigena, quella

del prodotto di decomposizione del leucocita sul leucocita stesso, nello stesso ambiente umorale, indipendentemente dal mezzo in cui fu decomposto ».

L'importanza che con questa asserzione viene attribuita ai prodotti della distruzione leucocitaria nella provocazione della leucolisi, appare certamente manifesta in considerazione appunto dei molteplici fattori che possono essere adoperati per produrre la leucolisi stessa. E noi possiamo così giustificare il meccanismo di azione dei diversi mezzi terapeutici di natura chimica, sperimentati con vantaggio innegabile nelle leucemie, i quali agirebbero così non per una proprietà specifica verso la causa morbosa delle leucemie, ma come puri agenti di una iniziale distruzione leucocitaria che quando ha raggiunto quel dato grado, mette in libertà i prodotti del disfacimento nella carica necessaria a produrre la crisi leucolitica. Tale opinione assai ben s'accorda anche con i risultati tratti dall'uso dei raggi X che non posseggono, come risulta dalle ricerche di Aubertin e Beaujard, alcuna azione specifica, ma un'azione puramente cellulare.

Ma la difficoltà sorge quando noi passiamo ad interpretare le crisi leucolitiche spontanee che si verificano in special modo nelle leucemie acute e alle quali pure accenna il Villa. Anche per esse posiamo invocare i prodotti della distruzione leucocitaria stessa, che col loro esaurirsi o col sovrapporsi di nuove cariche di leucociti distrutti, possono dar luogo in seguito ad una curva leucocitaria con andamento vario o in nuovo aumento o in progressiva diminuizione. Ma per spiegare l'iniziale e cospicua diminuzione che si verifica nelle crisi spontanee, noi siamo costretti ad ammettere l'esistenza nell'organismo di sostanze di difesa contro l'iperleucocitosi di diversa natura dei prodotti di disfacimento dei leucociti. Di quale specie siano queste sostanze, cioè leucolisine specifiche o fermenti leucotossici, noi ancora non sappiamo, ma sono esse che danno inizio a quella distruzione leucocitaria che varrà a mettere in libertà i prodotti in disfacimento, i quali potranno poi proseguire per proprio conto la leucolisi.

Tenendo anche conto dei dati caratteristici di morfologia con i quali si compie la leucolisi nei leucemici, torniamo così ad un concetto di difesa specifica dell'organismo verso i leucociti atipici, immaturi ed enormemente aumentati delle leucemie, che lungi dal negare la giusta importanza leucolitica ai prodotti di disfacimento dei leucociti stessi, riserva però ai poteri di difesa dell'organismo un fattore attivo ed iniziale che solo può dar ragione dei diversi fenomeni clinici e di laboratorio.

Concludendo l'autoemotrattamento dei leucemici dà luogo ad osservazioni d'indole prevalentemente biologica e nel complesso dei suoi effetti non giustifica d'essere valorizzato nella pratica terapeutica delle leucemie croniche. Però resta dimostrato che l'organismo dei leucemici, sede frequente di sostanze leucotossiche spontanee e provocate, può essere con questo mezzo stimolato a reagire verso quel sintoma preponderante nel sangue leucemico, rappresentato dalla leucocitosi patologica.

Dopo aver analizzato i fenomeni che si susseguono dopo ciascuna inoculazione, di cui sono esponente le reazioni leucocitarie immediate in aumento e le successive riduzioni scalari, e i risultati dell'osservazione morfologica della leucolisi, l'esperienza ulteriore potrà stabilire se il trattamento, qualunque voglia essere l'interpretazione patogenetica dei suoi effetti, possa invece essere interessato ad aumentare la distruzione leucocitaria provocata con altri mezzi, o quanto meno, entro certi limiti di tempo, a stabilizzare il tasso raggiunto con la terapia da Raggi.

RIASSUNTO.

L'A. ha condotto delle ricerche intorno alla leucolisi dei leucemici, servendosi particolarmente dell'accentuazione che essa può subire in determinati periodi di un opportuno autoemotrattamento.

L'indagine è corredata da tentativi per la produzione di sieri antileucocitari e da osservazioni comparate sulla morfologia della leucolisi acuta.

BIBLIOGRAFIA.

AUBERTIN e BEAUJARD. *De l'action de rayons X sur les myélomatoses.* Archives des maladies du coeur, du sang e des vaisseaux. Paris, mag. 1914.

BANTI. *Leucemia e sarcomatosi.* Rivista critica di Clinica Medica, 1903.

BENSIS e CONTOMERCOS. *Tentativi di autoemoterapia in due casi di leucemia cronica.* Le sang, n. 1, 1930.

BIANCHI. *L'azione del benzolo sul sangue e sugli organi ematopoietici.* Archivio di Scienze Mediche, 1915, vol. 83.

CAPPS e SMITH. *Iniection of human leucolitic serum in a case of leukaemia.* Journal exper. med., 1907.

CARDITO. *Sulla vita dei leucociti al di fuori dell'organismo.* Archivio per le Scienze mediche, vol. XXII, 1898, n. 23.

CASTELLINO e FERRATA. *Leucemia e morbi affini.* Relazione al XXIV Congr. di Med. Interna. Genova, 1914.

COUDAT. *Leucocytolyse et fragilité leucocytaire.* Thèse de Paris, 1918.

DE GASPERI. *Preparation de sérums hémolitiques et leucolytiques par l'iniection de petites doses préventives d'après le procédé de Besredka.* C. R. Soc. Biol., 22 ottobre 1910.

DELEZENNE. *Sérum antileucocytaire.* C. R. Académie des Sciences, 1900.

ID. Archives de physiologie, 1898.

DE LUCA. *Azione del siero di sangue negli individui sottoposti a Roentgenterapia.* Archivio di Farmacologia sperimentale e scienze affini, 1907, vol. VI.

FERRATA. *Le emopatie.* Soc. Edit. Libraria, Milano.

FORTI CLARA. *Ricerche fisiologiche sui leucociti sopravviventi.* Archivio di Fisiol., 1926.

FUNK. *Sérum antileucocytaire.* Centralblatt für Bakteriology, vol. 27, 1900.

GALLIACY JEAN. *De l'action du benzene, du torium X et d'un sérum leucolytique sur les leucocytes et sur la fragilité leucocitaire.* Recherches expérimentales et cliniques, Bordeaux, 1923.

GOODMAN. *Le leucotossine nei sieri normali.* Journal of infectious disease, marzo 1908.

GOSIO. *Comportamento della curva leucocitaria nelle leucemie a decorso acuto. Crisi leucolitiche spontanee e potere leucolitico del siero di sangue.* Policlinico, Sez. medica, 1929.

ID. *Sulle autoemoinoculazioni nelle leucemie croniche.* Atti R. Accad. Medica di Roma, 1930.

JEMMA. *Sul comportamento delle leucolisine in alcune malattie infettive dell'infanzia e sulla loro genesi.* Pediatria, 1920.

JOLLY. *Sur les mouvements amiboïdes des globules blané du sang dans la leucémie.* Compte rendu de la Société de Biologie, Paris, 8 gennaio 1897.

ID. *Sur la survie des cellules en dehors de l'organisme.* Ibid., 9 luglio 1910.

ID *Nouvelles observations sur la survie des leucocytes.* Ibid., 26 aprile 1913.

ID. *Traité tecnique d'hématologie*, 1923.

LINDSTROEM. *Expériences sur les animaux de traitement par le sérum leucolytique. Essai de traitement des maladies du sang par un sérum specifique.* Acta medica Scandinavica, Supplementum XXII, 1921.

ID. *Studio sperimentale sui sieri mielotossici. Tentativi terapeutici nella leucemia mieloide.* Ibid., 1927.

LUCATELLO. *Di un siero leucolitico antileucemico.* Atti del Congresso di Medicina Interna, 1920.

MAGGIORE e SINDONI. *Sulla presenza di leucotossine circolanti nel siero di sangue di infermi di leishmaniosi interna.* Pediatria, 1917.

MANOUKHINE. *Sur les leucocytolysines et les antileucocytolysines*. C. R. de la Soc. de Biologie, Paris, 31-5-1913.
MARI G. *Sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue*. Policlinico, 1905.
MARTINES PEREIRA. *Contribuco do estudo do tratamento das leucemias pelo benzol*. Lisbona, 1921.
NAEGELI. *Leukaemie und Pseudoleukaemie*. Lipsia, 1913.
PONTICACCIA. *L'avvelenamento sperimentale con benzolo in rapporto alla leucolisi normale e patologica*. Giornale di Clinica Medica, 1923.
PONTICACCIA e BRIGUGLIO. *Il potere leucolitico del sicro di sangue in varie contingenze morbose*. Società medica di Parma, luglio 1923.
RUMMO. *Terapia delle leucemie*. XXIV Congresso di Med. Interna, Genova, 1914.
SINDONI. *Sulla presenza di leucolisine nel sangue di ammalati con leucopenia*. Pediatria, 1918.
VILLA. *Ricerche sul siero di sangue dei leucemici sottoposti a Roentgenterapia e benzoloterapia*. Biochimica e terapia sperimentale, 1921.
ID. *Osservazioni cliniche sulle leucemie*. Haematologica, vol. V, 1924.

III.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO
Direttore: Prof. LUIGI ZOJA.

Studi sul sangue

diretti dall'aiuto Prof. E. GREPPI.

Il comportamento del volume totale di plasma circolante nelle malattie infettive acute.

(Contributo allo studio della pletora plasmatica).

ERCOLE BUCCIANTI, assistente vol.

INTRODUZIONE.

Le nostre cognizioni sulle malattie infettive hanno subìto in questi ultimi tempi notevoli progressi sia nel campo della fisico-chimica per ciò che concerne l'alterato equilibrio che viene a stabilirsi fra acidi e basi, sia per ciò che concerne il metabolismo generale nei mutamenti e nelle alterazioni delle comuni attività biochimiche.

Questo ultimo campo in ispecie e più particolarmente il ricambio idrico e proteico è stato recentemente oggetto di ricerche da parte di numerosi autori; ma ancor oggi dopo i classici studi intorno alle sorti dell'acqua introdotta sperimentalmente per via gastrica e paraenterale e intorno alla imbibizione cutanea e ai vari gradi d'idrofilia tissulare che viene a stabilirsi negli stati infettivi, dobbiamo riconoscere che le nostre conoscenze sul metabolismo dell'acqua sono assai scarse. È stata riscontrata da tempo durante il decorso delle malattie infettive una ritenzione d'acqua da parte dei tessuti, interpretata dai più come fenomeno attivo in rapporto con i processi di reazione e di difesa che si svolgono nell'organismo malato: ritenzione

che cesserebbe con la defervescenza e verrebbe a trovare conferma nella poliuria che generalmente accompagna la ripresa delle attività e degli scambi metabolici. Il coefficiente di diuresi determinato da Labbé e Bith starebbe ad indicare appunto la diminuzione e l'alterazione del rapporto fra l'acqua ingerita e l'acqua eliminata nel corso della malattia, e d'altra parte l'imbibizione tissulare determinata da Aldrich e Mc Clure per riconoscere l'idrofilia umorale e tissulare nelle malattie infettive, avrebbe rivelato un tempo di riassorbimento assolutamente proporzionale e parallelo alla quantità di orina eliminata: eliminazione d'orina che verrebbe ad essere, in altri termini, funzione delle variazioni della idrofilia tissulare.

Scorrendo la letteratura sull'argomento si nota che gli autori hanno limitato lo studio del ricambio idrico alle variazioni che avvengono fra rene, tessuti e parenchimi durante il decorso della malattia e nel successivo periodo di convalescenza. I vari ricercatori infatti dal Sandelowsky che ha studiato nei polmonitici le variazioni di concentrazione delle proteine in rapporto col peso corporeo prima e dopo la crisi, a Peters, Wakeman e Eiseman che hanno studiato il comportamento dell'equilibrio idrico e proteico in individui sani ed in altri da lungo tempo ammalati e anemizzati, trovando concordemente diminuzione delle proteine plasmatiche (fenomeno che il primo mette in relazione con la ritenzione d'acqua nel circolo, mentre i secondi attribuiscono allo stato depauperato e cachettico dei malati presso i quali è stato osservato), a Marx e Mohr che hanno studiato le variazioni del plasma circolante come esponente di diluizione della massa totale di sangue dopo ingestione di quantità note di acqua, dimostrano tutti manchevolezze e incompletezze sia nella casistica scarsa di numero sia nella natura stessa delle ricerche troppo uniformate ai vecchi concetti del metabolismo idrico in rapporto alla ingestione di liquìdi e alla funzionalità renale.

Anche recentemente l'argomento è stato ripreso da Sundermann e Austin, per studiare nei polmonitici le variazioni fra ingestione ed eliminazione di acqua su individui tenuti a dieta diversa: quattro pazienti con dieta normale, due con dieta fortemente clorurata ed uno con dieta scarsa e deficiente. Come era facile prevedere, i risultati sono stati assai incerti tanto che gli autori non si sono sentiti autorizzati a poter trarne delle conclusioni: hanno confermato soltanto il differente contenuto idrico nei tessuti prima e dopo la crisi in base alla eliminazione renale in rapporto alla quantità di liquidi ingeriti.

Il contributo più importante è stato portato da Soule, Buckman, Darrow nel loro studio sulle variazioni del volume totale di sangue nelle malattie infettive; sono stati i primi infatti a contemplare il metabolismo idrico sotto un aspetto più ampio di quello intravveduto dai precedenti autori. Il quesito ristretto soltanto al rapporto fra ingestione di liquidi ed eliminazione successiva per le vie renali è di per sè insufficiente a spiegare alterazioni così complesse del metabolismo dell'acqua quali si riscontrano nel corso degli stati febbrili, anche perchè eseguito su individui che presentano evidenti segni di alterato ricambio generale: l'insorgenza brusca e tipica della polmonite, il decorso a settenario, la caduta critica della febbre, la compromissione di interi apparati, l'ambascia respiratoria, l'esaltazione degli scambi metabolici interessati ai processi di reazione e di difesa dell'organismo, sono altrettanti fattori che ostacolano un giusto rilievo dei dati ob-

biettivi e una giusta interpretazione dei risultati ottenuti. Di più l'eliminazione attraverso il rene rappresenta il fenomeno ultimo di tutto un insieme di scambi osmotici avvenuti fra i vari distretti circolatori e i tessuti; è logico quindi domandarsi se nei processi intermedi intervengano reali alterazioni nel senso d'una partecipazione del sangue circolante nel suo contenuto idrico e proteico alla malattia.

In altre parole per una esatta valutazione del metabolismo idrico si rende necessaria la conoscenza del volume totale del sangue circolante, con speciale riferimento alla massa plasmatica come più direttamente influenzata dalle eventuali ripercussioni che possono avvenire nel circolo in rapporto al processo infettivo. Il Soule e coll. hanno per i primi intravveduto l'importanza della valutazione del plasma circolante per una giusta conoscenza delle alterazioni che presenta il ricambio idrico durante il decorso della malattia, e nel loro studio, eseguito su numerosa casistica, riferiscono i risultati ottenuti e le conclusioni che ne hanno potuto trarre (v. oltre).

Non tanto di questi accenni della letteratura, quanto per alcune dirette osservazioni compiute in precedenza dal prof. Greppi nelle malattie infettive acute (per es. la malaria) abbiamo intrapreso lo studio sistematico delle modificazioni della massa di sangue circolante e del suo contenuto idrico e proteico nel decorso delle malattie infettive con speciale riguardo alla polmonite, alla malaria e alla tubercolosi generalizzata (miliare).

Invero il presente studio rappresenta l'ulteriore sviluppo di alcune ricerche eseguite in collaborazione con Greppi e Giampiccoli sulla polmonite e già rese note in una comunicazione alla Società Lombarda di Scienze Mediche e Biologiche. In un primo tempo l'attenzione è stata rivolta alle proteine presenti nel plasma sanguigno direttamente determinate dall'indice refrattometrico, e alla pressione oncotica determinata con l'oncometro del Govaerts per riconoscere il potere idrofilo del plasma, vale a dire la proprietà dei colloidi plasmatici di assumere e trattenere acqua. In un secondo tempo la ricerca si è estesa alla determinazione del volume totale di sangue circolante col metodo dell'iniezione endovenosa di Rosso Congo secondo i noti criteri di tecnica già ripetutamente esposti nel corso di precedenti ricerche eseguite dalla nostro scuola (Greppi e Ratti, Greppi e Buccianti).

Materiale d'osservazione.

Il primo gruppo comprende 16 individui affetti di polmonite lobare. Sono stati scelti ammalati che presentavano un quadro netto e tipico della malattia e nei quali poteva essere previsto che la defervescenza sarebbe avvenuta per crisi.

Le ricerche sono state eseguite con regolarità ed esattezza, sui malati tenuti a riposo completo e a digiuno; i prelievi di sangue sono stati fatti nelle ore del mattino. L'ausilio terapeutico si è limitato all'uso di cardiotonici e di espettoranti.

Ad ogni paziente sono state eseguite due determinazioni del volume totale di sangue di cui la prima durante il periodo d'acme della malattia (fra la quarta e la sesta giornata), la seconda qualche giorno dopo la crisi; ci siamo limitati a due sole determinazioni perchè lo scopo principale dello studio mirava a mettere in evidenza le brusche variazioni del sangue circolante in rapporto alla caduta critica della malattia.

Contemporaneamente alla presa di sangue per la misurazione della massa sanguigna è stato fatto un prelievo per le ricerche collaterali: la concentrazione proteica e la pressione oncotica.

Il secondo gruppo di malati comprende 9 individui affetti da malaria. In due casi soltanto essa si è presentata a noi spontanea, per infezione diretta; negli altri 7 è stata

provocata a scopo terapeutico ipertermizzante in individui affetti da sifilide terziaria con partecipazione e compromissione del sistema nervoso (tabe dorsale, paralisi progressiva, ecc.).

Nei due casi di malaria spontanea la determinazione della massa di sangue e delle ricerche collaterali (proteine del siero, conteggio dei globuli) è stata eseguita due volte: la prima dopo qualche accesso (4-5 accessi febbrili) e la seconda lungo tempo dopo la defervescenza ottenuta mediante terapia chininica. Negli altri casi di malaria provocata la nostra condotta ha dovuto essere logicamente inversa: è stata eseguita una misurazione del volume di sangue prima della inoculazione della malaria e poi successivamente sono state eseguite altre determinazioni dopo un certo numero di ascessi; in taluni soggetti le determinazioni sono state limitate a due sole, in altri, che meglio si prestavano alla ricerca, le determinazioni sono state tre e persino quattro. Contemporaneamente alle prese di sangue per la prova del Rosso Congo è stata sistematicamente determinata la quantità di proteine del siero e il conteggio dei globuli. In base alle osservazioni di Ashby e di Krogh sulle differenze riscontrate fra i valori emometrici determinati sul sangue capillare e sul sangue venoso periferico, noi abbiamo sempre eseguito, per questo gruppo di malati, il conteggio di globuli sul sangue estratto dalla vena.

Nella massima parte si è trattato di soggetti sulla media età e nei quali le condizioni generali dell'organismo non si mostravano molto depauperate.

L'inoculazione del plasmodio è stata eseguita con la comune tecnica e con ceppi raccolti direttamente da altri individui malarizzati. Il tipo di malaria inoculata è stato per tutti i soggetti la terzana.

Un terzo gruppo di casi esiguo di numero è rappresentato da alcune forme di tubercolosi generalizzata, a decorso lento con modica ma continua febbre e con partecipazione di visceri e di sierose. Anche in questo gruppo come nei precedenti lo scopo che ne ha promosso lo studio è stato l'eventuale riconoscimento di una partecipazione del plasma circolante alla malattia. Sono stati scelti cinque pazienti di giovane età affetti da tubercolosi generalizzata: i primi tre con tubercolosi miliare a decorso cronico subfebbrile con rialzi serotini della temperatura: uno di questi ha avuto esito infausto durante il corso delle ricerche per rapido aggravamento; il quarto con pleurite essudativo-plastica di origine specifica con periviscerite e pericolite a decorso pure subacuto e febbrile; l'ultimo infine con peritonite tubercolare acuta fortemente febbrile che in seguito a terapie combinate ha avuto un netto miglioramento.

Le modalità di ricerca tenute per questo gruppo sono state in tutto simili a quelle eseguite per i due precedenti; alle determinazioni della massa di sangue eseguite durante il decorso della malattia sono state aggiunte come ricerche collaterali la quantità di proteine del siero, il conteggio dei globuli e il ricambio emoglobinico determinato col metodo di Terwen. In questi malati oltre al comportamento della massa plasmatica e al ricambio idrico e proteico abbiamo voluto valutare il carattere anemizzante della malattia così come già a priori era logico aspettarsi e come hanno confermato numerose ricerche di vari autori.

*
* *

Circa il criterio di interpretazione seguito da noi per l'esatta valutazione dei risultati, ci siamo attenuti alle cifre riconosciute normali da Greppi e Ratti, in base a lunghe esperienze eseguite nella nostra Clinica, e ammesse in seguito da tutti gli autori.

Dichiariamo quindi di assumere come cifre medie per un individuo normale di costituzione somatica e di crasi sanguigna le seguenti:

Massa totale di sangue: 7 %-7,5 % del peso corporeo
Massa totale di plasma: 4 %-4,5 % » »
Massa totale di globuli: 3 % » »
Rapporto plasma-globuli: Plasma 54 %, globuli 46 %.

Ben s'intende però che piccole oscillazioni aggirantesi intorno alle cifre ora esposte possono essere tuttavia considerate normali, sia in base ad una possibile percentuale di errore del metodo da tutti e da noi ammessa, sia in base alle oscillazioni di piccola entità che costituicono, sempre entro limiti ristretti, variazioni puramente fisiologiche.

Premesse queste note riguardanti le modalità seguite passiamo a considerare ogni singolo gruppo di malattie e a valutarne i risultati.

Polmonite.

Il gruppo che ha avuto maggiore sviluppo sia per l'insieme delle ricerche eseguite sia per il numero di casistica è quello della polmonite franca.

Dall'esame sistematico dei casi esaminati possiamo riconoscere alcune particolari modificazioni del sangue circolante nel suo contenuto idrico e proteico che, considerate nei vari elementi che ne hanno potuto permettere la valutazione, risultano essere le seguenti:

Plasma circolante: Si nota in tutti i casi un evidente aumento della quantità totale di plasma circolante durante l'acme della malattia accompagnato spesso ma non sempre da un corrispondente aumento della quantità totale di sangue. Le variazioni in più o in meno della massa totale di sangue sono evidentemente in rapporto al comportamento della massa globulare: in qualche caso difatti essa appare pressochè normale, mentre in altri si dimostra sensibilmente diminuita. Dopo la crisi si assiste ad una netta diminuzione del plasma circolante per valori inferiori alla norma, accompagnata da una variazione nello stesso senso della quantità totale di globuli.

Proteine del siero: In generale si osserva una certa tendenza a valori più elevati del normale durante il decorso febbrile della malattia che cedono col sopravvenire della crisi portandosi a valori nettamente inferiori alla norma.

Pressione oncotica: Anche questa presenta delle variazioni parallele a quelle riscontrate per gli altri due elementi: a valori elevati per cifre superiori al normale seguono dopo la crisi valori denotanti una sensibile caduta del potere idrofilo. In alcuni casi la variazione è notevole tanto da raggiungere una differenza di cm. 11 di acqua con l'apparecchio di Govaerts; in altri è meno evidente e si aggira intorno a cm. 4 d'acqua; in altri infine pur essendo evidente rimane con valori al disopra della media normale.

Si riconosce quindi un uguale comportamento di tutti gli elementi presi in esame e si può dire anzi che l'uno è in stretto rapporto con l'altro, nel senso che nei sieri a più elevato contenuto di proteine si trova corrispondentemente una pressione oncotica elevata e viceversa nei sieri a pressione oncotica diminuita si riscontra una minore quantità di proteine; le variazioni poi che subisce la quantità totale di plasma circolante rispecchiano perfettamente quelle delle proteine e della pressione oncotica: a maggiore concentrazione proteica corrisponde un aumento del plasma mentre alla caduta di proteine segue una diminuzione della massa plasmatica.

L'aspetto che viene così a presentare il quadro della malattia infettiva nella sua ripercussione sulla crasi sanguigna acquista particolare interesse e significa che durante il processo febbrile si ha una vera esaltazione di tutti i corpi interessati agli scambi vitali e una ripresa delle attività metaboliche che concorrono ai processi di difesa e di reazione: a crisi avvenuta segue un netto ritorno a valori normali.

A questo punto sembrerebbe acquistare importanza un confronto fra i valori osservati subito dopo la crisi e quelli osservati a lunga distanza dal periodo di defervescenza, in pieno benessere. Pur non avendo eseguito esplicitamente tali ricerche, possiamo tuttavia pensare con molta approssimazione che, al ristabilirsi di tutte le funzioni, le condizioni della crasi sanguigna nel suo equilibrio idrico e proteico debbano necessariamente ritornare al normale: lo stesso studio esteso al comportamento del plasma circolante sulla malaria sperimentale ha permesso infatti di osservare, prima della inoculazione del plasmodio, una quantità totale di sangue pressochè normale.

POLMONITE.

Nome - Età Numero d'ordine	Data delle determinazioni	Peso in Kg.	Volume di globuli e di plasma in 100 parti di sangue: Plasma	Globuli	Plasma: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Globuli: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Sangue totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Proteine in 100 parti di sangue	Pressione oncotica	Osservazioni
Caso N. 1. G. Stefano, a. 51	31-XII-29	65	61,3 %	38,7 %	2820 (4,3 %)	1780 (2,7 %)	4600 (7 %)	8,06	36	Polmonite lobo superiore sinistro con crisi occupante la IX giornata
	13-I-30	65	65,8 %	34,2 %	2000 (3 %)	1390 (2,2 %)	3390 (5,2 %)	6,33	34	
Caso N. 2. S. Pietro, a. 34	6-XII-29	60	62 %	38 %	3300 (5,5 %)	2020 (3,3 %)	5320 (8,8 %)	6,76	31,25	Polmonite lobo superiore destro con crisi in IX giornata. Glomerulo-nefrite acuta secondaria a decorso protratto
	14-XII-29	60	72 %	28 %	2820 (4,7 %)	1090 (1,8 %)	3910 (6,5 %)	6,22	30	
Caso N. 3. B. Angelo, a. 16	18-XII-29	47	65 %	35 %	2350 (5 %)	1265 (2,6 %)	3615 (7,6 %)	7,71	39	Broncopolmonite destra a focolai confluenti con crisi precoce ma non rapida dalla III alla V giornata
	29-XII-29	49	63,4 %	36,6 %	2000 (4 %)	1155 (2,4 %)	3155 (6,4 %)	7,28	36,5	
Casó N. 4. M. Felice, a. 43	23-XII-29	70	76,4 %	23,6 %	3220 (4,6 %)	980 (1,4 %)	4200 (6 %)	6,76	37	Polmonite lobare sinistra con focolaio parziale a destra. Netta crisi in IX giornata seguita da strascico febbrile per stentata risoluzione del focolaio secondario
	9-I-30	70	76,5 %	23,5 %	3178 (4,5 %)	972 (1,4 %)	4150 (5,9 %)	6,25	24	
Caso N. 5. C. Ulderico, a. 40	16-I-30	64	62,9 %	37,1 %	2657 (4,1 %)	1563 (2,3 %)	4220 (6,4 %)	—	—	Broncopolmonite sinistra a focolai multipli confluenti. Crisi parziale in VI giornata
	29-I-30	64	60,7 %	39,3 %	1800 (2,8 %)	1200 (1,9 %)	3000 (4,7 %)	—	—	
Caso N. 6. R. Luigi, a. 27	5-II-30	60	63,8 %	36,2 %	2410 (4 %)	1360 (2,3 %)	3770 (6,3 %)	8,05	41,25	Polmonite lobare inferiore sinistra a tipico decorso con crisi fra VII e VIII giornata
	20-II-30	60	62,9 %	37,1 %	2000 (3,3 %)	1180 (2 %)	3180 (5,3 %)	7,20	30	
Caso N. 7. B. Gaetano, a. 38	22-II-30	56	78,7 %	21,3 %	3647 (6,4 %)	991 (1,8 %)	4638 (8,2 %)	6,77	36	Polmonite lobo inferiore sinistro a decorso tipico. Crisi fra la IX e X giornata
	6-III-30	56	75,2 %	24,8 %	2000 (3,5 %)	660 (1,2 %)	2660 (4,7 %)	6,76	35	
Caso N. 8. A. Giovanni, a. 36	25-II-30	60	60,4 %	39,6 %	2940 (4,9 %)	1926 (3,1 %)	4866 (8 %)	—	—	Polmonite lobo inferiore destro tipica per quadro clinico e per decorso con crisi in IX giornata
	5-III-30	60	67,5 %	32,5 %	2150 (3,6 %)	1035 (1,7 %)	3185 (5,3 %)	—	—	

Segue: POLMONITE.

Nome - Età Numero d'ordine	Data delle determinazioni	Peso in Kg.	Volume di globuli e di plasma in 100 parti di sangue: Plasma	Globuli	Plasma: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Globuli: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Sangue totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Proteine in 100 parti di sangue	Pressione oncotica	Osservazioni
Caso N. 9. G. Alberto, a. 23	25-XI-29	50	63,3 %	36,7 %	2000 (4 %)	1150 (2,3 %)	3150 (6,3 %)	8,28	41	Polmonite lobo inferiore sinistro a decorso tipico con crisi fra VIII e IX giornata
	3-XII-29	50	62,1 %	37,9 %	1865 (3,7 %)	1135 (2,3 %)	3000 (6 %)	7,28	38	
Caso N. 10. G. Pietro, a. 51	15-III-30	55	60,5 %	39,6 %	2785 (5 %)	1818 (3,3 %)	4603 (8,3 %)	7,20	—	Polmonite lobo superiore destro con risoluzione critica irregolare tra la IX e X giornata. Febbricola successiva
	21-III-30	55	60,7 %	39,3 %	2650 (4,8 %)	1715 (3,1 %)	4365 (7,9 %)	7	—	
Caso N. 11. D. L. Sergio, a. 17	15-III-30	48	64,4 %	35,6 %	2547 (5,3 %)	1408 (2,9 %)	3955 (8,2 %)	—	—	Polmonite del lobo medio con decorso regolare e risoluzione critica in VIII giornata
	21-III-30	48	65,8 %	34,2 %	2415 (5 %)	1270 (2,6 %)	3685 (7,6 %)	—	—	
Caso N. 12. G. Mario, a. 31	30 XI-29	62	62,4 %	37,6 %	3125 (5 %)	1875 (3 %)	5000 (8 %)	7,84	41,5	Polmonite loro superiore sinistro. Defervescenza critica in VI giornata con fugace ripresa nel giorno seguente. Comparsa di pleurite essudativa in epoca tardiva
	2-XII-29	62	60,5 %	39,5 %	2210 (3,4 %)	1442 (2,5 %)	3652 (5,9 %)	6,98	39	
Caso N. 13. L. Luciano, a. 35	8-I-30	65	67,6 %	32,4 %	4023 (6,2 %)	1927 (2,9 %)	5950 (9,1 %)	8,92	41	Polmonite lobare sinistra tipica con crisi fra la VII e VIII giornata
	15-I-30	65	64,1 %	35,9 %	3100 (4,7 %)	1730 (2,7 %)	4830 (7,4 %)	8	35	
Caso N. 14. M. Agostino, a. 32	20-I-30	58	65,2 %	34,8 %	3820 (6,5 %)	1520 (2,7 %)	5340 (9,2 %)	8,20	—	Broncopolmonite destra a focolai multipli confluenti. Crisi parziale in X giornata. Lieve strascico febbrile
	2-II-30	58	57,5 %	42,5 %	2180 (3,7 %)	1150 (2,5 %)	3330 (5,8 %)	6,72	—	
Caso N. 15. A. Aristide, a. 26	8-III-30	57	64,3 %	35,7 %	2755 (4,8 %)	1529 (2,7 %)	4284 (7,5 %)	—	—	Polmonite lobo inferiore destro tipica per quadro clinico e decorso. Crisi in IX giornata
	20-III-30	57	64 %	36 %	2100 (3,6 %)	1180 (2,2 %)	3280 (5,8 %)	—	—	
Caso N. 16. B. Carlo, a. 50	15-III-30	57	67,4 %	32,6 %	2800 (4,9 %)	1200 (2,1 %)	4000 (7 %)	7,40	—	Polmonite lobo superiore destro con quadro e decorso tipico. Crisi fra la IX e X giornata
	26-III-30	57	62,8 %	37,2 %	2150 (3,9 %)	1242 (2,1 %)	3392 (6 %)	6,80	—	

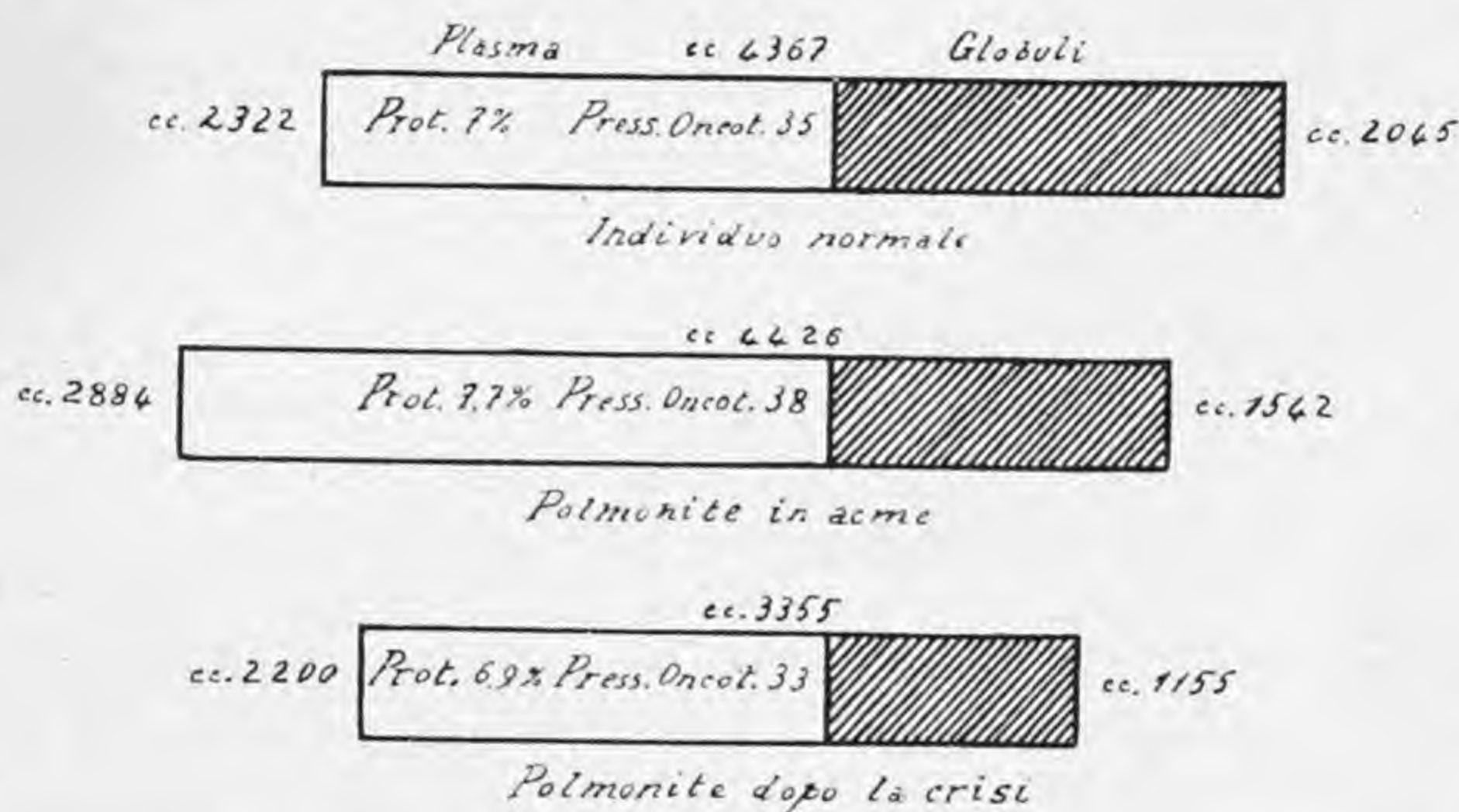
Possiamo ad ogni modo affermare che nel decorso della polmonite il plasma subisce un notevole aumento e che dopo la crisi ritorna a valori normali: *da una iperplasmia in periodo di acme si passa ad una ipoplasmia dopo la defervescenza.*

Dalla media dei valori ottenuti nel corso delle nostre ricerche, intorno alle variazioni del volume di plasma, delle proteine e della pressione oncotica, possiamo rappresentare graficamente il fenomeno confrontandolo con la quantità totale di sangue attribuita ad un individuo normale e del medesimo peso.

Le cifre ottenute non corrispondono esattamente a quelle esposte alla Società Lombarda di Scienze Mediche perchè nel frattempo si è potuto raccogliere qualche nuovo caso, che non figurava nella precedente comunicazione, e che ha determinato una lieve modificazione dei valori medi già pubblicati: anche in questi nuovi casi però si è potuto mettere in evidenza il fenomeno già riscontrato in precedenza.

Plasma cc 4367 Globuli
cc. 2322 Prot. 7% Press. Oncot. 35 cc. 2045
Individuo normale

cc 4426
cc. 2884 Prot. 7.7% Press. Oncot. 38 cc. 1542
Polmonite in acme

cc. 3355
cc. 2200 Prot. 6.9% Press. Oncot. 33 cc. 1155
Polmonite dopo la crisi

Dalla rappresentazione grafica la variazione del volume totale di plasma risulta evidente e in stretto rapporto con quella delle proteine e del potere idrofilo: un contegno quindi parallelo di tutti gli elementi presi in esame.

Strano a dirsi, tali concetti risultano pressochè ignorati dalla fisio-patologia del metabolismo idrico e proteico anche perchè i vari ricercatori si sono sempre attenuti ai concetti classici relativi all'argomento. Alcuni hanno voluto trovare nell'alterato metabolismo idrico del soggetto affetto da malattia infettiva una condizione essenziale capace da sè sola a spiegare la ritenzione d'acqua da parte dei tessuti sino a veri gradi di edema sottocutaneo, e a rendere ragione dell'aumentato peso corporeo; non solo ma contemporaneamente hanno riscontrato una diminuita concentrazione delle proteine (Sandelowsky). E anche recentemente in uno studio sul metabolismo dell'acqua nel decorso della polmonite Sundermann e Austin hanno riscontrato l'aumento del contenuto idrico dei tessuti prima della crisi da cui hanno ricavato come deduzione una vera diluizione del siero, uno stato cioè di idremia nell'acme della malattia.

Anche la poliuria post-critica considerata dai più come fenomeno costante della defervescenza della malattia infettiva e nello stesso tempo come indice di una ritenzione avvenuta nel decorso della malattia non è sembrata in base alle nostre ricerche così evidente e notevole come è stata descritta dai precedenti autori. La diuresi nei soggetti studiati si è mantenuta ad un li-

vello pressochè normale e solo in qualche caso raro ha dato luogo ad un aumento post-critico. Così per es. nei casi N. 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, la diuresi si è sempre aggirata intorno ai 1000 cmc. per tutto il decorso della malattia e dopo la defervescenza; mentre invece nei casi N. 3, 10, 14, 15, 16 si è avuto un reale aumento della diuresi, ma anche in questi di scarsa entità. La cosidettà crisi orinaria quindi, preceduta a sua volta da una fugace iperconcentrazione del siero (crisi ematica di Loeper) e successivamente seguita da un aflusso di acqua e di sostanze saline tanto più abbondante quanto più grande è stata la ritenzione e l'accumulo di sostanze estranee durante il periodo febbrile, non sembra in base alle nostre ricerche un fatto intimamente legato al fenomeno della crisi; e la clorururia che secondo Sunderman e Austin, Peters e coll., dovrebbe seguire bruscamente l'atto della crisi si è pure dimostrata relativamente esigua e tardiva. Le ricerche di Greppi e Giampiccoli parlano infatti in questo senso: un lievissimo aumento della eliminazione dei cloruri al momento della crisi in confronto alla eliminazione del periodo della malattia conclamata; solo più tardi e precisamente 5-6 giorni dopo la defervescenza è stato notato un aumento nella eliminazione dei cloruri che però si è presentato in stretto rapporto con l'alimentazione.

L'importanza che si è voluta attribuire ai vari fattori ora considerati — diluizione o edema del sangue, ritenzione salina, diuresi — sul complesso funzionale e chimico-fisico della malattia, viene in base a queste osservazioni alquanto diminuito specialmente per ciò che concerne il ricambio idrico.

L'idremia, in altre parole, considerata come fenomeno costante nel decorso delle malattie infettive e quasi ad esse collegata come causa ad effetto non è stata riscontrata nelle nostre ricerche; anzi esse si presentano in netto contrasto con le comuni asserzioni. Il volume di plasma quale si determina dalla lettura colorimetrica, appare costantemente aumentato per valori abbastanza sensibili (circa 500 cmc. in media in più di plasma di quello che si riscontrerebbe in un individuo normale e del medesimo peso); valori quindi indubbiamente elevati e che in qualche caso portano a dei quadri di pletora vera. Nei casi N. 10 e 13 si nota difatti insieme all'aumento del plasma un contemporaneo aumento della massa globulare che conduce di conseguenza ad una poliemia con prevalente iperplasmia.

Lo studio limitato alla sola determinazione della massa di sangue non è di per sè sufficiente alla completa visione del fenomeno, tanto più che alla sola luce dei dati volumetrici l'aumento del plasma potrebbe facilmente essere interpretato come esponente di uno stato idremico. In simile errata interpretazione mi pare siano caduti pure Soule, Buckmann, Darrow nel loro recente studio sulle variazioni del volume di sangue negli stati febbrili: le loro ricerche limitate alla misurazione della massa sanguigna e al comportamento dei cloruri hanno dimostrato un reale aumento della massa plasmatica nel periodo di stato delle diverse malattie infettive esaminate (tifo, polmonite, ecc.) non altrimenti interpretato se non per un accumulo di liquidi nel plasma circolante.

Senonchè il comportamento della concentrazione proteica e del potere idrofilo del plasma quale emerge dalle nostre ricerche porta un nuovo contributo alla dibattuta questione: l'aumento di questi due elementi, per va-

lori nettamente superiori al normale, parallelo alle variazioni del plasma ci conduce a parlare senz'altro di iperplasmia.

Ancor meno poi possiamo seguire gli autori (Shade) che vogliono riconoscere durante la polmonite uno stato di edema sottocutaneo diffuso: dalle note osservazioni sul comportamento della pressione oncotica è risultata una diminuzione della pressione stessa negli stati edematosi o pre-edematosi; diminuzione che non è affatto riconoscibile dai valori da noi ottenuti che dimostrano anzi un sensibile aumento per cifre talora nettamente più elevate di quelle considerate normali.

Dopo quanto si è detto cade senz'altro l'ipotesi di un'idremia durante il periodo di stato della malattia infettiva come cade pure l'ipotesi di uno stato pre-edematoso dei malati stessi: noi ci troviamo di fronte invece ad un aumento di massa plasmatica, ad una vera iperplasmia con contemporaneo aumento della quantità totale di proteine e della pressione oncotica.

Fra gli autori che hanno studiato il fenomeno vanno ricordati Soule, Buckman, Darrow che nel loro studio sulla massa di sangue nel decorso della polmonite, del tifo e d'altre malattie infettive hanno riscontrato un reale aumento del plasma circolante; così pure Rowntree e Brown che in una serie di lavori sulle variazioni della massa di sangue eseguiti su vasta casistica e su differenti stati morbosi hanno potuto osservare nella bronchite cronica una pletora plasmatica con aumento del volume totale di sangue per valori superiori a quelli calcolati normali per individuo dello stesso peso del malato in esame.

Anche Seckel in uno studio sulle variazioni della massa totale di sangue nei bambini ha osservato il fenomeno. Il Grunke in una recente pubblicazione su ricerche eseguite nelle malattie infettive (tifo, eresipela, scarlattina) ha preso in esame le modificazioni volumetriche del sangue circolante in rapporto alla pressione arteriosa, alla frequenza del polso e alla temperatura; non gli risultano rapporti evidenti fra gli elementi presi in esame, ma nota soltanto di avere sempre riscontrato in tutti i casi da lui osservati una diminuzione del volume totale di sangue circolante che attribuisce a disturbi di circolazione nel sistema capillare, avvicinandosi così alle conclusioni cui erano giunti Holman e Beck dopo una serie di studi sperimentali sulle variazioni della massa di sangue.

Vorrei a questo punto notare una spesso lamentata incompletezza di osservazione da parte di parecchi osservatori sui risultati ottenuti per la determinazione del volume di sangue. Troppo spesso essi si limitano a considerare la sola quantità totale di sangue come esponente di una deduzione, tralasciando di osservare il comportamento degli elementi che la compongono (plasma e globuli); il voler parlare di volume totale di sangue in sè e per sè non è sufficiente a dimostrare un fenomeno nella sua interezza e a valutarne le sue ripercussioni sulla crasi sanguigna; più volte nel corso di precedenti misurazioni si sono osservate delle inattese alterazioni non altrimenti riconoscibili se non da un attento esame di tutti i valori ottenuti: così nel decorso delle cardiopatie croniche si è potuto riconoscere dei veri stati di anemia anche nei più tipici quadri di « inspissatio sanguinis » (Greppi e Buccianti); non solo, ma anche nel presente studio quadri di lieve oligoemia, in quanto a diminuzione della massa totale di sangue, hanno messo in evidenza una pletora plasmatica: nei casi N. 4, 5, 6, 9 si nota infatti una pletora plasmatica pur essendo diminuita la quantità totale di sangue. L'elemento, in altre parole, che offre maggiore attendibilità di esattezza è il plasma in quanto ottenuto dal diretto confronto colorimetrico col campione di sangue del medesimo individuo; ed è il plasma che deve essere preso in considerazione per la valutazione e la classifica

della crasi sanguigna; in secondo tempo la quantità totale di sangue e la massa globulare. Per venire al nostro studio il fenomeno che più interessa nel decorso delle malattie infettive è la massa plasmatica come esponente di reali ed effettivi mutamenti che avvengono nell'organismo malato: così hanno concluso Soule e coll. e Peters e coll. nelle loro ricerche sulle modificazioni della massa sanguigna; e tale fenomeno risulta pure, da un attento esame delle tabelle riportate dal Grunke, abbastanza evidente anche laddove la massa totale risulta diminuita.

Fin qui abbiamo esaminato le modificazioni della crasi sanguigna nel periodo di stato della malattia. Dobbiamo ora prendere in considerazione tutta un'altra serie non meno importante di modificazioni che conducono seco la crisi e il periodo successivo della defervescenza.

Avvenuta la crisi si nota una brusca e netta caduta di tutti i valori considerati, verso cifre inferiori alla norma; la massa di plasma cede di circa 600 cmc. in media e si porta verso valori intorno al 3 % ed anche meno rispetto al peso corporeo; le proteine si riducono in modo pure assai evidente e da 7,7 % a cui erano giunte in media durante l'acme della malattia si portano a 6,9 %; la pressione oncotica concorre parallelamente a questa diminuzione e si riduce da cm. 38 a cm. 33.

Risulta quindi evidente che il contegno del plasma nel suo regime idrico e proteico dipende in massima parte dall'insieme delle reazioni metaboliche e dinamiche cui dà origine la malattia ed è anche in stretta relazione col decorso critico della malattia stessa; il risveglio e la ripresa di tutte le attività metaboliche collegate agli scambi vitali fra vasi e tessuti, fra cellule e liquido interstiziale, le reazioni di difesa che presenta l'organismo sembrano verosimilmente capaci di spiegare il comportamento della massa sanguigna osservato nel decorso e nell'acme della malattia. Il sopravvenire della crisi porta con sè una netta caduta del quadro funzionale e metabolico creato dalla malattia che si caratterizza con un abbassamento verso valori inferiori alla norma di tutti gli elementi più direttamente interessati.

Il fenomeno della crisi infatti è accompagnato da un repentino cambiamento anche nello stato chimico-fisico dell'organismo malato: così all'evidente stato di alcalosi del sangue durante l'acme per valori del pH nettamente alcalini con riserva alcalina abbassata, segue dopo la crisi uno spostamento contrario di tutti i valori che tendono a portarsi ad un livello normale. E nell'orina esaminata durante il decorso della malattia si osserva un pH con valori acidi, con acidi organici notevolmente aumentati; apparente contraddizione dunque fra equilibrio chimico-fisico del sangue e dell'orina che è agevole spiegare non solo coll'alterato equilibrio ma anche con l'intervento di altri fattori: il decorso tipico della malattia a carattere tossiemico, l'impegno di tutti i visceri e specie dei polmoni alla malattia, l'ambascia respiratoria, la dispnea, sono altrettanti fattori che concorrono a determinare lo stato fisico-chimico descritto (Greppi e Giampiccoli). Il profondo disturbo recato dalla malattia respiratoria agli scambi gassosi distingue questa dalle altre tossiemie e spiega sino ad un certo punto le variazioni dell'equilibrio fisico-chimico nei suoi principali esponenti; si viene a costituire cioè una forma di alcalosi a tipo cosidetto « gasoso » con eliminazione di acidi volatili e fissi per la via respiratoria e renale. Al momento della crisi il quadro si risolve bruscamente e si ha il ritorno ad un equilibrio acido-base vicino al normale. Si viene quindi ad avere una crisi chimico-fisica (Greppi e Giampiccoli) contemporanea ad una crisi che possiamo chiamare « ematica » nel senso di un ritorno dei componenti sanguigni verso valori pressochè normali: il plasma infatti si riduce bruscamente e con esso la concentrazione proteica e la pressione oncotica.

A questo punto si può mettere in rilievo un altro fatto importante osservato nel corso delle nostre ricerche: ed è il comportamento della massa globulare.

Il calcolo del volume totale di sangue rivela corrispondentemente alle variazioni del plasma una variazione in senso contrario dei globuli sempre assai sensibile ed alcune volte considerevole sia all'acme della malattia, sia e ancor più dopo la crisi: ciò significa che la polmonite provoca nell'individuo una anemia con ipoglobulia che si accentua nel periodo post-critico fino a raggiungere un vero stato di ipoemia. Questo nuovo lato interessante della polmonite a ripercussione sulla parte globulare, sembra abbastanza nuovo e poco conosciuto dalla fisio-patologia anche perchè le ricerche della emometria comune basate sul conteggio dei globuli dal sangue capillare non mettono in evidenza la reale condizione del sangue circolante. Un grado più o meno intenso di ipoglobulia è stato riscontrato in tutti i casi esaminati con oscillazioni rappresentate da una media del 2,6 % rispetto al peso prima della crisi ad una media del 2 % dopo la crisi.

Il forte depauperamento della crasi sanguigna nella sua parte globulare può essere messa in relazione, con ogni verosimiglianza con lo stato tossiemico in cui versa l'organismo durante la malattia associato alla ipoossiemia determinata dall'ingombro polmonare e dalla insufficiente ematosi non compensata, se non incompletamente, dalla dispnea, dalla frequenza del respiro e dal carattere degli atti respiratori.

Non solo ma oltre a questi fattori a carattere ipoplastico sugli organi emopoietici debbono esser presi in considerazione altri fattori, non meno importanti riguardanti il ritmo di distruzione dei globuli che può essere accentuato sia dalle condizioni già dette, sia per l'influenza delle alterate condizioni del ricambio. Si può pensare quindi che oltre alle minorate condizioni della emopoiesi per intervento di cause tossiemiche in genere ed anche epatotossiche debbano intervenire altre cause determinanti una iperemolisi; infatti l'urobilinuria presente in tutti i soggetti e la bilirubinemia che secondo le ricerche recenti di Van der Berg presenta il cosidetto tipo indiretto o emolitico sono già di per sè fattori evidenti di un aumentato ritmo di distruzione dei globuli. Questo invero non è sufficiente per conoscere e misurare la emolisi in senso quantitativo secondo i noti criteri della nostra Scuola; epperò le ricerche sul ricambio emoglobinico eseguite dal nostro Maestro nel decorso della polmonite e recentemente riprese dal Bareggi nelle malattie infettive hanno messo in evidenza un reale e notevole aumento di distruzione globulare.

In ultimo un altro fattore deve essere preso in considerazione: la variabile ed irregolare distribuzione dei globuli e le eventuali differenze tra circolo superficiale e profondo. È già stata difatti avanzata questa riserva a proposito della massa di sangue nelle cardiopatie croniche in quanto era ovvio sospettare un certo grado di squilibrio nella distribuzione dei globuli e del plasma negli individui affetti da scompenso circolatorio (Greppi e Buccianti). Che qualcosa di simile possa avvenire nei polmonitici non è da escludersi ed anzi è logico quasi ad aspettarsi quando si pensi all'ingorgo e alla stasi dei visceri, alla replezione circolatoria durante l'acme della malattia, al profondo disturbo funzionale e nutritizio degli organi, all'esaltazione di tutte le attività di difesa e di reazione dell'organismo: fenomeni tutti che trovano probabile ragione d'essere nel contegno elastico dei visceri interessati alla mobilizzazione di cellule e di liquidi del sangue quali il fegato per il plasma e la milza per le cellule.

Alla luce di queste considerazioni è ovvio pensare quindi che una differente e variabile distribuzione dei globuli sia alla base dei fenomeni metabolici e dinamici osservati precedentemente e con essi costituisca uno degli esponenti principali dello stato di anemia riscontrato in questi ammalati.

MALARIA.

Il secondo gruppo da noi preso in esame è rappresentato da nove casi di malaria di cui i primi due per infezione spontanea e gli altri sette per inoculazione sperimentale a scopo terapeutico.

L'esame dei risultati ottenuti ha messo chiaramente in evidenza la ripercussione della malattia sul sangue circolante: ripercussione che si manifesta con un aumento del plasma totale e percentuale durante il periodo febbrile, vera pletora plasmatica, in confronto ai valori pressochè normali riscontrati nel periodo di benessere.

Dopo quanto è stato ampiamente discusso a proposito della polmonite poco rimane da aggiungere sui risultati ottenuti nella malaria: l'assenza di letteratura riguardante l'argomento nel campo speciale delle ricerche eseguite riduce il nostro compito alla sola esposizione dei fatti rilevati dai protocolli sperimentali.

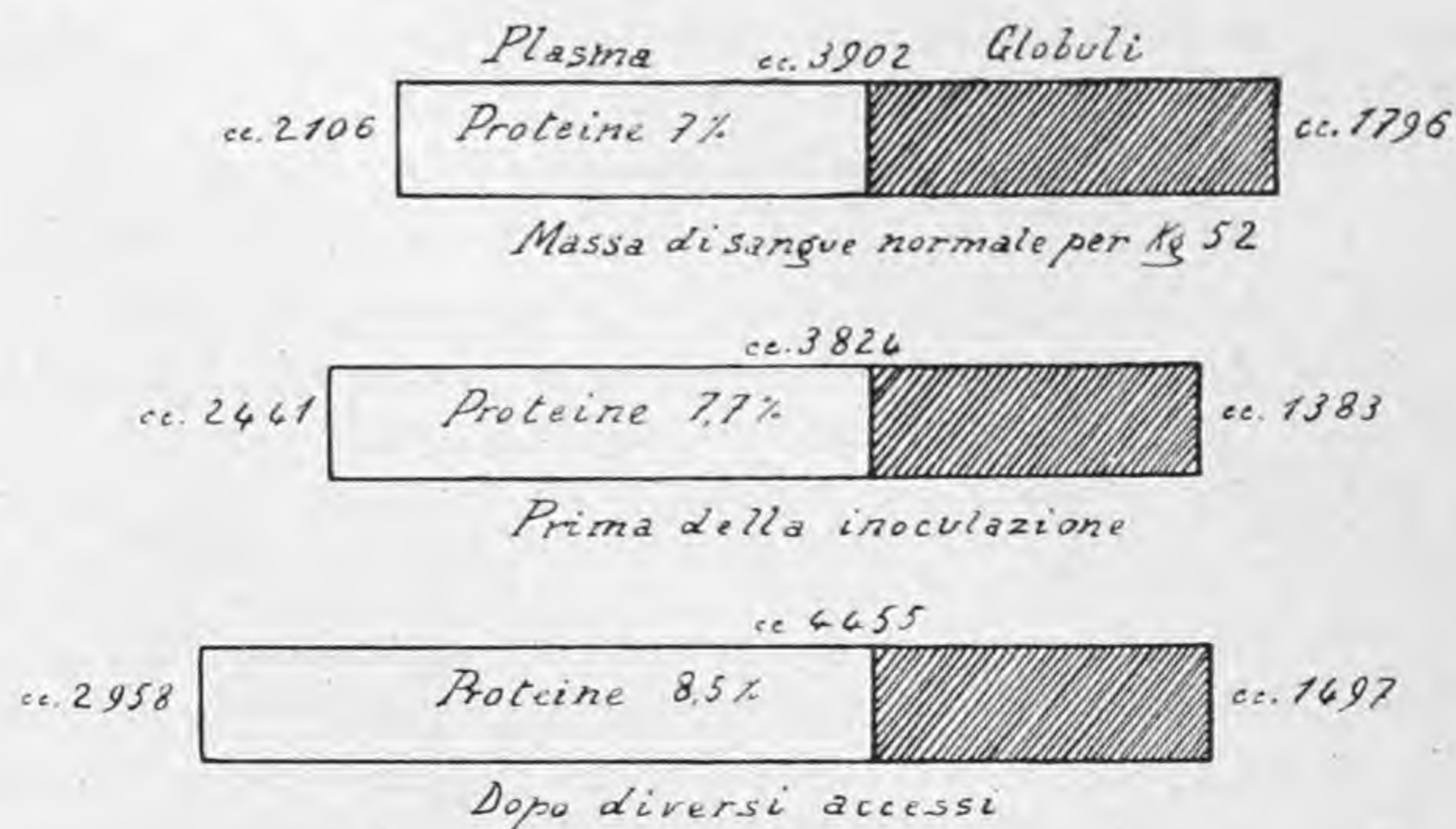
Due elementi devono essere presi in esame: il volume totale di plasma e la concentrazione delle proteine. Entrambi questi fattori seguono concordemente il decorso della malattia e rappresentano la ripercussione dello stato febbrile sulla crasi sanguigna.

In base ai valori riportati nella tabella possiamo rappresentare graficamente il fenomeno confrontando con un individuo di massa sanguigna normale e del medesimo peso la media delle cifre ottenute.

La massa plasmatica quale si è presentata a noi nel corso delle ricerche ha dimostrato un uguale comportamento sia nei soggetti ad infezione spontanea che in quelli ad inoculazione sperimentale. A dir il vero il numero dei soggetti ad infezione diretta è esiguo ed anche incompletamente studiato per ragioni involontarie mentre quello dei soggetti malarizzati si presenta in maggior numero ed è di per sè sufficiente a caratterizzare il fenemono; perciò la grafica rappresenta le modificazioni della massa sanguigna nelle fasi osservate presso questi ultimi.

Plasma cc. 3902 Globuli
cc. 2106 Proteine 7% cc. 1796
Massa di sangue normale per Kg 52

cc. 3826
cc. 2441 Proteine 7,7% cc. 1383
Prima della inoculazione

cc 4455
cc. 2958 Proteine 8,5% cc. 1497
Dopo diversi accessi

Dalla rappresentazione schematica dei risultati ottenuti appare chiara la variazione del sangue circolante in rapporto alla malattia; la differenza di circa 500 cmc. di plasma fra la determinazione eseguita prima della inocu-

Malaria.

Nome - Età Num. d'ordine	Peso in Kg.	Emoglobina Globuli rossi Valore globulare	Volume di globuli e di plasma in 100 parti di sangue Plasma	 Globuli	Plasma: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Globuli: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Sangue totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Proteine in 100 parti di sangue	Osservazioni
Caso N. 1. S. Teresa, anni 46	54	Hb. 75 Gl. r. 3.800.000 Val. glob. 0,99	67,6 %	32,4 %	3130 (5,8 %)	1510 (2,8 %)	4640 (8,6 %)	7,20	Infezione malarica (terzana). La prima determinazione viene eseguita dopo 6 accessi febbrili; la seconda in pieno benessere
	54	Hb. 80 Gl. r. 4.200.000 Val. glob. 0,95	58,6 %	41,4 %	2425 (4,5 %)	1699 (3,1 %)	4124 (7,6 %)	7	
Caso N. 2. B. Carlotta, a. 24	50	Hb. 80 Gl. r. 4.100.000 Val. glob. 0,97	77,7 %	22,3 %	2924 (5,8 %)	839 (1,7 %)	3763 (7,5 %)	7,41	Infezione malarica (terzana)
Caso N. 3. R. Teresa, anni 55	50	Hb. 84 Gl. r. 5.080.000 Val. glob. 0,84	60,4 %	39,6 %	2600 (5,2 %)	1700 (3,4 %)	4300 (8,6 %)	8,40	Tabe dorsale. Improvviso aggravamento durante il corso delle ricerche. Disturbi a carico dell'apparato circolatorio con fenomeni di debolezza cardiaca. Complicanze successive all'apparato digerente (vomito, intolleranza degli alimenti, incontinenza)
	50	Hb. 70 Gl. r. 3.350.000 Val. glob. 1	57,4 %	42,6 %	2000 (4 %)	1484 (3 %)	3484 (7 %)	7	
Caso N. 4. D. Anna, anni 51	56	Hb. 62 Gl. r. 3.160.000 Val. glob. 1	69 %	31 %	3333 (5,9 %)	1497 (2,7 %)	4830 (8,6 %)	8,20	Tabe dorsale
	56	Hb. 65 Gl. r. 4.700.000 Val. glob. 0,68	68 %	32 %	3630 (6,5 %)	1708 (3 %)	5328 (9,5 %)	9,40	
Caso N. 5. R. Antonio, a. 29	49	Hb. 82 Gl. r. 4.220.000 Val. glob. 0,98	59,8 %	40,2 %	1800 (3,7 %)	1210 (2,4 %)	3010 (6,1 %)	7,20	Tabe dorsale
	49	Hb. 70 Gl. r. 3.150.000 Val. glob. 1,1	64,4 %	35,6 %	2130 (4,3 %)	1160 (2,4 %)	3290 (6,7 %)	8,20	
Caso N. 6. A. Maria, anni 45	39	—	62,9 %	37,1 %	1160 (4,2 %)	970 (2,3 %)	2630 (6,5 %)	—	Quadro parziale di sclerosi a placche
	39	—	67,8 %	32,2 %	2125 (5,4 %)	1010 (2,6 %)	3135 (8 %)	—	
Caso N. 7. F. Giuseppina, a. 54	53	—	65,7 %	34,3 %	2190 (4,1 %)	1140 (2,5 %)	3330 (6,6 %)	—	Postumi di encefalite. Viene eseguita dopo 5 accessi febbrili una seconda determinazione: plasma totale cc. 2500 (4,7%) e percentuale 74,4%; massa totale cc. 3360 (6,3%). Dopo 10 accessi viene eseguita l'ultima
	53	—	74,4 %	25,6 %	2500 (4,7 %)	860 (1,6 %)	3360 (6,3 %	—	

Segue: MALARIA.

Nome - Età Num. d'ordine	Peso in Kg.	Emoglobina Globuli rossi Valore globulare	Volume di globuli e di plasma in 100 parti di sangue		Plasma: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Globuli: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Sangue totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Proteine in 100 parti di sangue	Osservazioni
			Plasma	Globuli					
Caso N. 8. B. Giovanni, a. 48	55	Hb. 75 Gl. r. 4.820.000 Val. glob. 0,78	62,9 %	37,1 %	2580 (4,7 %)	1520 (2,8 %)	4100 (7,5 %)	7,60	Tabe dorsale. È stata eseguita una determinazione durante l'accesso febbrile con i seguenti risultati: plasma totale cc. 2820 (5,1%) e percentuale 63%; massa totale cc. 4070 (8,1%)
	55	Hb. 82 Gl. r. 4.520.000 Val. glob. 0,91	63,2 %	36,8 %	3200 (5,8 %)	1860 (3,4 %)	5060 (9,2 %)	8,31	
Caso N. 9. T. Primo, anni 42	67	Hb. 72 Gl. r. 4.500.000 Val. glob. 0,80	65,5 %	34,5 %	3530 (5,1 %)	1860 (2,9 %)	5390 (8 %)	8,41	Tabe dorsale
	67	Hb. 75 Gl. r. 4.350.000 Val. glob. 0,87	64,1 %	35,9 %	3823 (5,7 %)	2141 (3,1 %)	5964 (8,8 %)	8,40	

lazione e quella eseguita dopo diversi accessi febbrili conferma il fenomeno e ne misura l'entità. Invero la massa plasmatica risulta lievemente aumentata in confronto a quella di un individuo normale e del medesimo peso già prima della inoculazione della malaria: è da tenere presente però lo stato generale dei pazienti e le note di modico deperimento in cui versavano, confermati del resto dalla massa globulare e dal conteggio dei globuli rossi.

Come già è stato detto i malati che formano questo gruppo sono individui affetti da sifilide terziaria con complicanze tardive a carico del sistema nervoso e quindi da lungo tempo soggetti a terapie specifiche varie e a cure collaterali. Il riscontrare in essi perciò un lieve grado di anemia secondaria non fa meraviglia anzi sino ad un certo punto appare logica e spiega agevolmente il lieve aumento di plasma. Le anemie secondarie infatti, quali si osservano generalmente dopo malattie lunghe, debilitanti, influiscono sullo stato volumetrico del sangue riducendo la massa globulare e aumentando modicamente la massa plasmatica: variazioni però che lasciano pressochè inalterata la massa totale di sangue (Greppi).

Dette anemie generalmente presentano scarse modificazioni volumetriche, e d'altra parte la diminuzione effettiva di globuli e di pigmento è ancor minore tanto da non essere riconoscibile con i soli dati emometrici comuni: i conteggi eseguiti su tutti i malati contemporaneamente alla determinazione della massa sanguigna hanno dato cifre pressochè normali. Pur non potendo quindi sicuramente stabilire il grado modico di anemia possiamo senz'altro ritenere (confortati in ciò da numerose ricerche eseguite dalla nostra Scuola) che il lieve aumento di plasma riscontrato prima della inoculazione della malaria sia espressione dello stato di anemia secondaria lieve in cui versavano i malati sin dall'inizio della loro degenza.

I fatti più importanti e che ora dobbiamo considerare si riferiscono alla quantità di plasma e alle proteine riscontrate nelle determinazioni successive eseguite dopo diversi accessi febbrili. Senza voler ripeterci su quanto è stato detto altrove (v. polmonite) ci limitiamo qui alla breve considerazione dei risultati ottenuti.

In tutti i soggetti esaminati gli accessi febbrili hanno determinato un aumento più o meno intenso ma netto di plasma che da valori intorno al 4 % prima dell'inizio della febbre è salito successivamente a valori intorno al 6,5 % rispetto al peso corporeo. Parallelamente a questo aumento uguale variazione ha subito la concentrazione delle proteine portandosi da una media del 7,7 % prima della febbre ad una media dell'8,5 % : contegno concorde che dimostra la evidente ripercussione dello stato febbrile nella composizione volumetrica del sangue circolante, e conferma la esistenza di una pletora plasmatica.

Il caso N. 3 ha fatto eccezione; ma in questo soggetto le complicanze inattese a carico dell'apparato digerente con vomito, diarrea ostinata e resistente ai comuni medicamenti spiegano a sufficienza la non concordanza dei risultati: ne è risultata infatti una sensibile diminuzione del plasma e in piccola parte anche dei globuli con conseguente variazione del volume totale di sangue. Anche la concentrazione proteica ha risentito delle condizioni sanguigne e da 8,40 % è discesa al 7 %.

Tale eccezione, la sola riscontrata in questo gruppo, oltre a non diminuire il valore dei risultati offre un'altra ragione di elevato interesse: la parallela diminuzione della concentrazione proteica.

Ci sembra quindi degno di considerazione il risultato offerto dal malato in parola: la differenza di circa 600 cmc. di plasma che riduce la percentuale del volume totale di plasma circolante dal 5,2 % al 4 % rispetto al peso corporeo, e d'altra parte la concorde diminuzione delle proteine, dimostrano chiaramente che oltre al perfetto parallelismo del comportamento dei due elementi, le variazioni in più o in meno del sangue totale nel suo componente plasmatico sono dovute a veri e propri afflussi di sostanze e contenuto salino e colloidale, cioè a vero plasma.

Rimane dimostrata la ripercussione della malaria sulla composizione volumetrica del sangue circolante, che si manifesta con un aumento del plasma in rapporto con gli accessi febbrili, vera pletora plasmatica spesso ma non sempre accompagnata da un aumento della massa sanguigna totale.

Il fatto della non costante partecipazione della massa totale è da ricercarsi nel comportamento della massa globulare.

Questa difatti appare in alcuni casi molto diminuita mentre in altri non sembra risentire in modo evidente il carattere anemizzante della malattia. Dalle medie rappresentate nella grafica non si nota alcun mutamento sensibile nella qualità totale dei globuli; il che però non esclude la presenza di una lieve anemia.

Esaminando separatamente ogni malato nelle cifre ottenute e riportate nella tabella si notano infatti notevoli differenze; così mentre nei casi N. 4 e 9 la quantità totale di globuli si aggira intorno al 3 % rispetto al peso corporeo, nel caso N. 6 raggiunge il 2,3 % e nel caso N. 7 giunge all'1,6 %. Differenze queste che trovano le loro ragioni d'essere nel modo diverso con cui ogni organismo cerca di reagire alla malattia.

Sono in corso interessanti ricerche (Greppi e coll.) nel campo speciale del ricambio emoglobinico per poter valutare quantitativamente il grado di emolisi che viene a determinarsi nell'individuo affetto di malaria.

Possiamo però sino da ora riconoscere alla malaria, anche alla sola luce dei dati volumetrici, un carattere anemizzante più o meno intenso e variabile a seconda dei soggetti e delle loro possibilità di reazione alla malattia.

TUBERCOLOSI.

Questo gruppo comprende 5 malati di forme tubercolari generalizzate ai quali sono state eseguite le ricerche volumetriche sul sangue circolante corredate da ricerche collaterali quali il ricambio emoglobinico, il conteggio dei globuli e la concentrazione proteica.

Lo scopo delle ricerche mirava al riconoscimento di una partecipazione del sangue circolante alla malattia. Difatti sebbene la varietà dei complessi sintomatologici, la diversità delle manifestazioni e del decorso abbiano portato ad esiti clinici alquanto diversi, pur tuttavia si sono potute riconoscere delle modificazioni importanti riguardanti il volume di sangue nei suoi componenti principali: plasma e globuli.

La prima constatazione che risulta dai dati riportati sulla tabella è l'aumento del volume totale e percentuale del plasma per valori nettamente superiori alla norma: aumento di plasma vero e proprio che in qualche soggetto raggiunge cifre veramente elevate. Così nel N. 3 raggiunge il 7,2 %, e nel N. 1 il 10,7 % mentre nei tre rimanenti si aggira intorno al 6 % rispetto al peso corporeo.

Questo fatto è stato invero notato da precedenti osservatori in ricerche volumetriche condotte specialmente a riconoscere il grado di diminuzione globulare prodotto dalla malattia e dai più è stato considerato come fenomeno intimamente legato allo stato di anemia.

È noto a questo proposito il comportamento della massa sanguigna nelle anemie primitive e secondarie: nelle prime il volume totale di sangue è ridotto al disotto del normale per effetto della diminuzione della massa globulare non compensata se non incompletamente dal modico aumento della massa plasmatica; nelle seconde, se gravi, il volume totale di sangue risulta aumentato per uno stato di pletora plasmatica; se lievi non offre nulla di caratteristico giacchè la diminuzione dei globuli è compensata parzialmente dal modico aumento del plasma (Greppi, Dalla Volta, Cipriani e Dominici).

Dopo di che e in base ai risultati da me ottenuti non mi sembra convincente la spiegazione apportata dagli autori sui dati delle loro ricerche; appare più ovvio invece considerare l'iperplasmia, anche se contemporanea ad una diminuzione dei globuli, come ripercussione di uno stato febbrile sui componenti del sangue anzichè come espressione di una crasi sanguigna impoverita nei suoi elementi.

Le variazioni osservate nel corso del nostro studio parlano in questo senso. A differenza di altri osservatori, non ci siamo limitati ad una sola determinazione della massa sanguigna; a distanza di tempo, variabile dai 15 ai 20 e più giorni abbiamo eseguito una nuova misurazione che ha servito a porre in luce in modo più evidente le modificazioni presentate dal sangue: modificazioni che si sono dimostrate in sicuro rapporto col decorso

TUBERCOLOSI.

Numero d'ordine Nome - Età Diagnosi	Peso in Kg.	Emoglobina Globuli rossi Valore globulare	Volume di globuli e di plasma in 100 parti di sangue		Plasma: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Globuli: volume totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Sangue totale e percentuale rispetto al peso corporeo	Proteine in 100 parti di sangue	Emolisi
			Plasma	Globuli					
Caso N. 1. D. P. Simone, a. 21 Tubercolosi miliare	45	Hb. 46 Gl. rossi 4.920.000 Val. globulare 0,46	78,2 %	21,8 %	4835 (10,7 %)	1345 (3 %)	6180 (13 7 %)	7,20	Bilinogeno totale nelle feci mmgr. 257 pro die Urobilina 1: 4
	45	Hb. 45 Gl. rossi 4.000.000 Val. globulare 0,56	76,5 %	23,5 %	3125 (7 %)	960 (2 %)	4085 (9 %)	7,20	Bilinogeno totale nelle feci mmgr. 329 pro die Urobilina 1: 8
Caso N. 2. B. Pierina, a. 13 Peritonite tubercolare	32	Hb. 48 Gl. rossi 2.500.000 Val. globulare 0,96	72 %	28 %	2240 (7 %)	870 (2,7 %)	3110 (9,7 %)	7,80	Bilinogeno totale nelle feci mmgr. 392 pro die Urobilina 1: 16
	34	Hb. 65 Gl. rossi 3.900.000 Val. globulare 0,83	68,4 %	31,6 %	1625 (4,7 %)	895 (2,7 %)	2520 (7,4 %)	7	Bilinogeno totale nelle feci mmgr. 320 pro die Urobilina 1: 10
Caso N. 3. T. Elsa, a. 22 Tubercolosi miliare	28	Hb. 50 Gl. rossi 2.800.000 Val. globulare 0,89	68,8 %	31,2 %	2000 (7,2 %)	900 (3,1 %)	2900 (10,3 %)	7,62	Bilinogeno totale nelle feci mmgr. 285 pro die Urobilina 1: 8
Caso N. 4. B. Giovanni, a. 30 Tubercolosi miliare	50	Hb. 70 Gl. rossi 3.850.000 Val. globulare 0,92	62,1 %	37,9 %	3150 (6,3 %)	1920 (3,8 %)	5070 (10,1 %)	8,41	Bilinogeno totale nelle feci mmgr. 237 pro die Urobilina 1: 8
	50	Hb. 66 Gl. rossi 3.600.000 Val. globulare 0,91	66,1 %	33,9 %	2500 (5 %)	1430 (2,8 %)	3930 (7,8 %)	7,70	Bilinogeno totale nelle feci mmgr. 255 pro die Urobilina 1: 10
Caso N. 5. B. Rina, a. 21 Pleurite essudativo-plastica con periviscerite tubercolare	47	Hb. 72 Gl. rossi 3.750.000 Val. globulare 0,97	65,8 %	34,2 %	2823 (6 %)	1497 (3,1 %)	4320 (9,1 %)	7,42	Bilinogeno totale nelle feci mmgr. 280 pro die Urobilina 1: 6
	47	Hb. 68 Gl. rossi 3.920.000 Val. globulare 0,95	69,2 %	30,8 %	2800 (5,9 %)	1390 (2,9 %)	4190 (8,8 %)	7,20	Bilinogeno totale nelle feci mmgr. 270 pro die Urobilina 1: 6

e con l'esito della malattia. L'iperplasmia infatti è rimasta pressochè invariata nei malati a decorso cronico, mentre invece ha ceduto nettamente in quelli che hanno presentato un evidente miglioramento.

Il N. 2, nettamente migliorato, ha subìto una diminuzione di plasma verso cifre pressochè normali e una diminuzione ulteriore della massa globulare; il N. 1, esso pure migliorato, ha presentato una diminuzione di circa 1500 cmc. di plasma. Il N. 4, rimasto in condizioni pressochè invariate, ha presentato solo una lieve variazione a carico specialmente dei globuli.

Questi risultati evidentemente non confortano l'ipotesi degli autori che nell'aumento del plasma vedono una conseguenza dell'anemia; e a questo proposito alcune dirette osservazioni già compiute da Greppi sulle discrasie sanguigne da pletora plasmatica avevano messo in evidenza in un caso di peribronchite tubercolare a focolai multipli una netta diminuzione della quantità totale di plasma in stretto rapporto con l'affermarsi del miglioramento generale e locale del soggetto.

Noi riteniamo quindi che le modificazioni riscontrate nel corso della tubercolosi generalizzata non debbano considerarsi come espressioni della crasi sanguigna impoverita nei suoi elementi, ma come ripercussione dello stato infettivo, della febbre, sui componenti del sangue: ripercussione che si manifesta con un aumento di plasma, vera pletora plasmatica, che in taluno raggiunge cifre veramente imponenti, in altri cifre più modiche ma sempre denotanti una iperplasmia. Diciamo subito trattarsi di aumento di plasma e non di idremia, per afflusso d'acqua nel torrente circolatorio, per il noto e caratteristico comportamento della concentrazione proteica: dalle cifre riportate sulla tabella risulta chiaro il parallelismo fra le variazioni della quantità totale di plasma e la quantità delle proteine presenti nel siero.

Invero il fatto della pletora plasmatica nelle forme tubercolari a decorso lento si trova notato da qualche autore; anche recentemente il Reggiani nel suo pregevole studio sul volume del sangue nella tubercolosi polmonare ha riscontrato un effettivo aumento della massa plasmatica specialmente nel gruppo delle pneumopatie parenchimali in soggetti con lesioni lievi, iniziali e con scarse manifestazioni tossiinfettive e ha rilevato l'interesse che dette variazioni possono assumere sulle possibilità di reazione e di difesa del malato di fronte al decorso della malattia.

A questo punto dobbiamo prendere in considerazione un altro elemento importante rappresentato dal comportamento e dalle variazioni subìte dalla massa globulare.

La quantità totale di globuli, così come emerge dalle ricerche volumetriche, dimostra di risentire in modo assai variabile l'azione anemizzante della malattia: si aggira infatti su cifre pressochè normali in taluni, mentre in altri si presenta lievemente aumentata. Così nel N. 1 si dimostra perfettamente normale, nei N. 3 e 4 lievemente superiore alla norma e nei due rimanenti in sensibile diminuzione.

Come poter spiegare la diversità del comportamento della massa globulare? Invero la complessità dei fenomeni che regolano la distribuzione dei globuli nel torrente circolatorio e la presenza di veri apparati emoregolatori, così come risulta dalle ricerche della scuola di Barcroft successivamente

sviluppate da Greppi, Villa ed altri, offrono in sè elementi vari che possono essere invocati nella spiegazione dei risultati da noi ottenuti; vogliamo alludere cioè non solo alla ineguale distribuzione dei globuli e del plasma e alle differenze esistenti fra circolazione superficiale e profonda, ma specialmente al fenomeno della mobilizzazione delle riserve globulari capace di provocare veri afflussi di elementi figurati in circolo o in senso inverso capace di sottrarre quantità rilevanti dei medesimi.

Sono note a questo proposito le conclusioni a cui sono giunti Greppi e Ratti nel loro studio sugli effetti immediati della trasfusione sulla massa sanguigna: conclusioni che hanno riconosciuto una effettiva scomparsa dal circolo dei globuli iniettati al punto di riscontrare nella determinazione volumetrica successiva alla trasfusione una massa globulare inferiore a quella riscontrata in precedenza. Così pure ad uguali concetti hanno dovuto ricorrere Greppi e Buccianti per la interpretazione dei risultati ottenuti sulla massa sanguigna nelle cardiopatie croniche: l'« inspissatio » presente nei soggetti malati di vizio mitralico anche nei casi di conclamata anemia, è risultata essere in stretto rapporto ai fenomeni di mobilizzazione globulare.

Che qualcosa di simile sia avvenuto anche nei casi da noi presi in esame è tutt'altro che inverosimile; anzi ci sembra logico attribuire l'aumento della massa globulare ad effettivi e reali mutamenti avvenuti nell'organismo malato, come conseguenza di processi ad attività evolutiva accompagnati da manifestazioni generali clamorose quali si presentano nel soggetto tubercoloso. Il N. 3 infatti ha avuto esito infausto; il N. 4 che versava in condizioni veramente gravi quando venne eseguita la prima misurazione della massa sanguigna, è riuscito a superare la fase critica e a ritrovare un lieve miglioramento e un relativo benessere; determinatagli una nuova misurazione qualche tempo dopo superata la fase acuta è stata riscontrata una netta diminuzione della massa globulare. Esempio istruttivo questo che conferma in modo evidente l'esaltazione delle difese dell'organismo contro lesioni ad andamento evolutivo e di una certa gravità, che si manifesta con un richiamo nel torrente circolatorio di tutti i poteri atti a reagire contro la malattia; in questi due casi, particolarmente interessanti per l'insieme dei fatti riscontrati, all'aumento del plasma circolante è corrisposto un aumento della massa globulare: più che di pletora plasmatica è evidente trattarsi di pletora vera.

Ad eccezione di questi due casi, in tutti gli altri la determinazione volumetrica ha messo nettamente in rilievo una massa globulare sensibilmente diminuita: un grado di anemia quindi o meglio un'ipoglobulia già di per sè sufficiente a caratterizzare le condizioni del paziente. Che uno stato di anemia vera esista effettivamente risulta chiaro dalle ricerche collaterali; in questi malati oltre al conteggio dei globuli nell'unità di volume è stato preso in esame il ricambio emoglobinico col metodo usato dalla nostra Scuola.

Dalle cifre riportate nella tabella risulta evidente il grado di emolisi riscontrato; l'aumento notevole del bilinogeno intestinale e l'urobilina rappresentano quantitativamente l'attività emodistruttiva dell'organismo e ne caratterizzano la iperemolisi: iperemolisi che come è noto può essere determinata da alterata funzione degli organi emopoietici o da altre condizioni

in cui la distruzione del sangue sembra doversi riferire a fenomeni generali (emolisi in circolo).

Senza voler addentrarci nell'argomento, ci limitiamo a riconoscere in base ai risultati volumetrici, emometrici e del derivato pigmentario dell'emoglobina, un elevato grado di anemia in tutti i soggetti esaminati: anemia che si accentua durante il decorso della manifestazione morbosa e ne rappresenta la ripercussione sui componenti del sangue.

*
* *

Nel corso delle ricerche si è presentato a noi un caso di reumatismo articolare acuto a cui abbiamo determinato il volume del sangue circolante.

In uno studio precedente sulle cardiopatie croniche compiuto in collaborazione con Greppi era già stata osservata una iperplasmia in un soggetto affetto da endocardite mitralica acuta.

Aggiungiamo questo nuovo caso limitandoci al solo rilievo dei risultati ottenuti.

La prima determinazione ha dato i seguenti valori: plasma totale cmc. 2796 (7 %) e percentuale 64,8 %; volume totale cmc. 4310 (9,5 %). La seconda determinazione eseguita a guarigione avvenuta ha dato: plasma totale cmc. 1938 (3,8 %) e percentuale 59,4 %; volume totale cmc. 3073 (6,3 %).

Dal confronto delle cifre ottenute appare evidente l'intimo legame rappresentato dalla malattia in rapporto con la crasi sanguigna: iperplasmia durante il periodo acuto, tosto ricondotta a valori sub-normali col cessare della febbre.

CONCLUSIONI.

Il presente studio è stato rivolto a riconoscere le modificazioni presentate dal volume totale di sangue circolante nel decorso delle malattie infettive.

Per tali ricerche sono stati presi in esame 16 casi di polmonite, 9 casi di malaria, 5 di tubercolosi generalizzata.

Tra i componenti del sangue l'elemento che ha presentato evidenti modificazioni e che ha offerto maggiori variazioni in stretto rapporto con la malattia è il plasma. In tutti i casi esaminati infatti è stato notato, durante il processo febbrile, *un aumento netto di plasma* per valori notevolmente superiori al normale, contemporaneo ad una variazione nel medesimo senso della concentrazione proteica e della pressione oncotica. Uno stato quindi di pletora plasmatica caratterizza la crasi sanguigna dei malati in preda a processi infettivi e rappresenta la ripercussione del quadro morboso sugli elementi costitutivi del sangue.

L'iperplasmia riscontrata, esponente di uno stato febbrile, dimostra inoltre di essere in rapporto evidente con le manifestazioni e il decorso della malattia: essa infatti permane pressochè invariata laddove le condizioni generali e subiettive dei soggetti rimangono stazionarie (tubercolosi miliare

a decorso sub-acuto), cede invece in modo assai netto sino a raggiungere valori inferiori al normale laddove le condizioni dei soggetti, superata la fase acuta della malattia, si avviano a guarigione (polmonite).

Si è potuto dimostrare ugualmente una iperplasmia nei casi in cui si è provocata sperimentalmente la febbre (malaria in neuro-sifilitici): a valori pressochè normali di plasma e di massa sanguigna prima della inoculazione della malaria, è seguita una pletora plasmatica in sicuro rapporto con gli accessi febbrili.

Diverso comportamento presenta la massa globulare; in generale si dimostra in netta diminuzione senza però denotare nulla di caratteristico nei rapporti con le modificazioni della massa plasmatica: in alcuni casi la ipoglobulia non accenna a variazioni sensibili, anche quando durante il decorso della malattia, le oscillazioni del plasma raggiungono gradi di notevole pletora (malaria). In altri casi invece la ipoglobulia mostra accentuarsi col progredire della malattia: evidente infatti già durante l'acme della polmonite si accentua ancor più dopo la crisi. Questa ipoglobulia denota oscillazioni variabili tali da raggiungere in qualche caso un grado di vera ipoemia.

Le variazioni riconosciute nei componenti del sangue spiegano il comportamento del volume totale, talvolta aumentato, tal'altra diminuito o pressochè normale e dimostrano quanto sia insufficiente la interpretazione dei risultati basata unicamente sulle modificazioni della massa totale di sangue: in qualche caso infatti è stata riconosciuta una pletora plasmatica anche quando la massa totale di sangue risultava diminuita.

Pletora plasmatica e ipoglobulia rappresentano, indipendentemente dai valori del volume totale, la ripercussione del processo infettivo sulle attività di reazione e di difesa dell'organismo e caratterizzano l'adattamento del sangue circolante alla malattia.

RIASSUNTO.

Il metodo del Rosso Congo usato per lo studio delle modificazioni volumetriche del sangue circolante nelle malattie infettive (polmonite, malaria, tubercolosi), ha messo in evidenza una netta pletora plasmatica durante il periodo febbrile, tosto però ricondotta a valori inferiori alla norma col sopraggiungere della defervescenza. Alle variazioni del plasma si sono dimostrati strettamente legati il potere idrofilo e la concentrazione proteica.

La massa globulare, per parte sua, non ha dimostrato alcun rapporto con le oscillazioni della massa plasmatica: mantenutasi ad un livello di poco inferiore al normale in alcuni casi, ha raggiunto, in altri, gradi di vera ipoglobulia.

Iperplasmia e ipoglobulia caratterizzano la crasi sanguigna durante il decorso del processo infettivo e rappresentano l'adattamento del sangue circolante alla malattia.

BIBLIOGRAFIA.

ASHBY. *Blood volume on the circulatory corpuscle volume.* Arch. int. Med., vol. 35, 1925.
BAREGGI. *Comportamento del bilinogeno nelle malattie infettive.* Boll. delle Specialità medico-chirurgiche, fasc. II, 1927.
CIPRIANI e DOMINICI. *La misura della massa totale di sangue in clinica.* Arch. per le Scienze mediche, fasc. II e III, 1927.
DALLA VOLTA. *Il plasma negli stati anemici.* Arch. di Pat. e Clin. Med., fasc. I, 1929.
GREPPI. *Massa totale o volume di plasma?* Ibid., vol. VI, fasc II, 1925.
ID. *Volume del sangue nelle anemie primitive e secondarie.* Ibid, vol. VI, fasc. VI, 1927.
GREPPI e BUCCIANTI. *Le modificazioni della massa sanguigna nelle cardiopatie croniche.* Ibid., vol. IX, fasc. IV, 1930.
GREPPI, BUCCIANTI e GIAMPICCOLI. *Variazioni delle proteine, del potere idrofilo e del plasma circolante nella polmonite.* Comunicaz. Soc. Lomb. di scienze med. e biol., vol. XIX, 1930.
GREPPI e GIAMPICCOLI. *L'equilibrio acido-basico nella polmonite.* Ibid., vol. XIX, 1930.
GREPPI e RATTI. *La determinazione del volume totale di sangue col metodo del rosso Congo.* Cuore e Circolazione, 1924.
ID. ID. *Gli effetti immediati della trasfusione sulla composizione del sangue circolante nelle anemie gravi.* Policlinico, Sez. Med., 1928.
GRUNKE. *Kreislaufstudien bei Infektionskrankheiten.* Zeit. f. Klin. Med., Bd. 111, 1929.
HOLMAN e BECK. *Experimental alterations of blood volume.* Journ. of Exp. Med., vol. 42, 1925.
MARX e MOHR. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 123, 1927.
PETERS-WAKEMAN-EISEMAN. *Plasma proteins and plasma hydration.* Journ. of Clin. Investig., vol. 3, 1927.
REGGIANI. *Ricerche sullo stato volumetrico del sangue nella tubercolosi polmonare.* Haematologica, 1930.
ROWNTREE, BROWN, ROTH. *The volume of blood and plasma* W. B. Saunders Comp., 1929.
SECKEL. *Blutmengenuntersuchungen im Kindesalter.* Klin. Woch., vol. 10, 1930.
SOULE, BUCKMAN, DARROW. *Blood volume in fever.* Journ. of Clin. Investig., vol. V, 1928.
SUNDERMAN e AUSTIN. *Water metabolism in pneumonia.* Amer. Journ. of Med. Sciences, 1930.

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. ASCOLI, dir. †. — A. POZZI, resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Aprile 1931 - IX Num. 4

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI †
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

La diagnosi dei tumori spinali nello stadio radicolalgico.

Prof. TOMMASO PONTANO, prof. inc. nella R. Università di Roma.

La diagnostica dei tumori primitivi spinali poggia sulla conoscenza, faticosamente acquisita, di tre sindromi fondamentali: la *midollare*, la *radicolare*, la *meningo-vertebrale*. La *sindrome midollare* è primitiva nei tumori intramidollari, sorge secondaria e d'ordinario tardiva nelle compressioni da tumori extramidollari; la *sindrome radicolare*, la *meningo-vertebrale* sono proprie e precoci nei tumori extramidollari (meningi, nervi, ossa), possono essere secondarie a tumori intramidollari.

I *tumori intramidollari* non provocano sintomatologia specifica, ma prevalentemente segni di deficit; ora è una sindrome di mielite trasversa, ora quella di una sclerosi a placche, ora quella di una siringomielia, ora una sindrome emimidollare a tipo *Brown-Séquard*.

La fissità della localizzazione, la progressività della fenomenologia, riferibile a determinate zone midollari, la partecipazione tardiva delle radici e delle meningi (compressione), sono i segni che orientano il clinico verso la possibilità del tumore intramidollare e lo invitano a completare le ricerche con i mezzi sussidiari (liquor, radiografia vertebrale, mielografia). La diagnosi di tumore intramidollare rappresenta sempre un problema difficile, essa non è mai diretta, ma il prodotto di un fine esame e di ragionamento diagnostico differenziale, e culmina purtroppo nel negativismo terapeutico.

I *tumori extramidollari* provocano una sintomatologia a decorso inverso: prima segni radicolari, meningei, ossei; poi segni di deficit spinale. Le difficoltà diagnostiche, enormi nella valutazione dell'origine della sindrome precoce radicolare, ossea, radicolo-ossea, si appianano col presentarsi dei sintomi spinali; ma i successi terapeutici sono brillantissimi quando ancora la sintomatologia spinale manca o è accennata; divengono modesti

e talora nulli quando il midollo ha subìto i danni di una più o meno prolungata e notevole compressione (paraparesi, paraplegia, disturbi vescicorettali).

Precoci sono le sindromi *radicolare*, *meningea*, ed *ossea;* per quanto però l'indagine clinica abbia tentato di stabilirne le caratteristiche, il problema diagnostico precoce è irto di difficoltà spesso insormontabili.

La *sindrome radicolare* offre aspetti diversi a seconda della sede del tumore, *ventrale*, *dorsale*, *dorso-laterale*, e *ventro-laterale*. La stimolazione, la compressione delle radici sensitive, o rispettivamente delle radici sensitive e motorie, dà origine ad una sindrome subbiettiva (*dolore*), che tale si può mantenere per molto tempo (anni), ad una sindrome obbiettiva (*anestesie*, *paresi*) che per lo più rappresentano un secondo stadio nel progresso della sindrome radicolare.

Il *dolore radicolare* è provocato dalla stimolazione (compressione, stiramento, coinvolgimento nel tumore) di una o più radici spinali sensitive alla loro origine o nel loro decorso. Può presentarsi come un dolore tipicamente radicolare che per i tumori del rachide toracico è a fascia; i malati seguono con l'indice il corso del dolore dalla colonna vertebrale in avanti; non è l'evenienza più frequente; può assumere il tipo (rigonfiamento lombare e cervicale) di una sindrome dolorosa sciatica, o di una radicolalgia brachiale. Il dolore è continuo, urente, talora trafigge la parte, talora è talmente forte da non permettere al paziente l'analisi del dolore: *è un dolore forte, straziante*. Ma il dolore può subìre l'influenza del *decubito* e del *movimento*. Ad alcuni malati sono possibili solo alcune posizioni; essi temono il mutamento di decubito, e ogni tentativo è arrestato da una improvvisa contrazione muscolare, che interrompe il movimento e strappa un grido di dolore. Anche la tosse, lo starnuto, il ponzare provocano o aumentano il dolore. Il dolore ha sede *fissa;* aumenta nel progresso della *malattia*, si mantiene unilaterale.

Questi criteri sono dati come caratteristici del dolore radicolare neoplastico; dice qualche clinico (*Müller*): le neuralgie con questi caratteri d'altra origine e natura sono talmente rare che durante la vita di un medico, anche con larga esperienza, non è dato mai di osservarne una.

Purtroppo ogni assioma non risponde alla realtà delle cose, e questo periodo, che è il più importante per la terapia, può essere denominato il « periodo degli errori diagnostici ». Il dolore non ha sempre le caratteristiche notate, esistono neuralgie e radicolalgie che hanno origine diversa, e che da quelle tumorali con difficoltà si differenziano.

Le cause di errori sono fondamentalmente le seguenti: 1) esistono radicolalgie di altra natura che simulano perfettamente le neoplastiche; basterà ricordare alcune forme di sciatica radicolare, da radicoliti o di origine vertebrale, basterà ricordare le radicoliti brachiali primitive o di origine anche esse vertebrali, basterà ricordare le sindromi dolorose determinate da croniche lesioni delle radici (encefalitiche, erpetiche, di natura sconosciuta), le radicoliti di origine meningea (meningiti croniche, ipertrofiche, ecc.); 2) non vale più l'antico criterio della progressività fatale: sono descritte sindromi radicolalgiche da tumore, croniche perfino della durata di 10-12, perfino di 19 anni, che non sono progressive ma possono presentare delle lunghe tregue (*Beduschi* e *Galeazzi*, *Schultze*, *Antoni*, ecc.); sindromi intermittenti per slittamento delle radici compresse, e che possono ripresentarsi

per nuova compressione delle radici; 3) le sindromi dolorose non assumono spesso la forma tipica del decorso radicolare, ma sono riferite dal paziente, specie quando il tumore è nel midollo toracico, a zone determinate, sede di organi importanti, capaci per sè di essere causa di dolori continui e a crisi.

Può il dolore essere riferito alla regione epatica, alla regione renale, alla regione cardiaca, alla regione appendicolare, alla regione inguino-testicolare. I pazienti parlano di un dolore strettamente localizzato, *interno*, che ha crisi acute che strappano dolori nei movimenti, nella tosse, ecc.

È il periodo degli errori diagnostici: i malati nella lenta via crucis, sentono le diagnosi più svariate, finchè s'imbattono nel chirurgo che opera e trova il fegato, o il rene, o l'appendice sani.

Per tali difficoltà, che disorientano il clinico, appare prudente l'affermazione del *Dandy* nel 1925: « *È dubbio se si possa essere giustificati nel far diagnosi di tumore di un nervo o di tumore spinale sulla storia di un simile dolore costante. Peranco io non conosco casi che siano stati operati con una simile diagnosi* ». Ritiene qualche A. (*Schupfer*) che durante questo periodo la indagine minuta, diligente, ripetuta, riesce a scoprire sempre disturbi della sensibilità specialmente termica; devo confessare che se pure ciò è possibile, in qualche caso il disturbo è per lungo tempo ed unicamente subbiettivo.

Allo stadio radicolalgico, segue il periodo delle ipoestesie delle anestesie e rispettivamente delle atrofie e delle paralisi muscolari: la comparsa cronologica, e i dati obbiettivi per sè segnano un apporto di luce nel problema diagnostico sulla natura e orientano con approssimazione sulla sede dell'eventuale tumore, sulla guida delle regole segnate sopratutto da Sherington. Ma la chirurgia del passato troppe volte ha segnalato l'errore di diagnosi, la inesatta localizzazione riconosciuta al tavolo anatomico.

Il *dolore meningeo* è in rapporto con la pressione determinata localmente dal tumore; il *Dandy* giustamente lo paragona alla cefalea da compressione; è in rapporto con la distensione meningea, è riferito ad un tratto di colonna vertebrale presso che corrispondente alla sede della lesione; si accentua coi movimenti, coi cambiamenti di posizione, talora è un dolore sordo, continuo, talvolta è insopportabile e si calma solo in posizione seduta; si associa spesso a contrattura e rigidità vertebrale; ma purtroppo esso è comune a molte lesioni vertebrali, e nel tumore non è costante.

Una *terza forma di dolore* può essere provocata dalla presenza di un tumore extramidollare, quando ancora manca ogni segno di deficit spinale, ed è dovuto *alla pressione del tratto spinale*: può aver sede capricciosa, irradiarsi lungo le gambe, alle dita dei piedi, dallo stesso lato, al lato opposto perfino del tumore. Probabilmente sono in rapporto con irritazione dei cordoni anterolaterali e sono anche chiamati *dolori cordonali*. Possono essere assai precoci, e non valgono davvero ad orientare l'indirizzo diagnostico, di sede, sebbene quando seguono alle radicolalgie rappresentano un utile elemento diagnostico per la natura della sindrome dolorosa.

L'indagine semeiologica ha svelato una serie di altri disturbi: così *disturbi vasomotori, secretori, pilomotori, sudorali, dermografici*, ma se utili alla illustrazione della fisiopatologia del midollo, sono mezzi infidi nella clinica (diagnosi e sede) dei tumori extramidollari.

Non vanno dimenticate per ultimo le *algie* così dette *simpatiche* (dolori costrittivi, a cintura, a fascia), che, se presenti, possono simulare sindromi vascolari cardio- e angio-spastiche.

Quando alla sindrome radicolare segue la partecipazione midollare, la diagnosi diviene più piana; ma e la sofferenza del paziente e la necessità chirurgica danno l'obbligo di diagnosticare e di porre riparo prima che la sindrome di deficit midollare si annunzi o si stabilisca.

*
* *

La insufficienza della semeiologia nervosa nello stabilire e natura e sede della lesione, è stato il pungolo efficace ad arricchire il bagaglio diagnostico; la *laminectomia esplorativa*, proposta e propugnata, non poteva rappresentare un miraggio soddisfacente nè per i medici nè per il malato, poichè il dolore non precisa la sede della lesione.

La *puntura lombare* con l'esame del liquor ha fornito elementi utili: la sindrome xantocromica con coagulazione massiva fu ritenuto un segno sicuro di compressione spinale; troppo spesso essa manca, anche presente non depone sicuramente per il tumore; nella mia esperienza io ho un caso di radicolalgia con sindrome di *Froin*, guarito con cura mercuriale e jodica intensa. Tutti i criteri direttivi derivanti dalla composizione, dalla pressione del liquor, dalla puntura lombare doppia, nulla hanno di patognomonico; l'iperalbuminosi (*Pisani*) e la dissociazione albumino-citologica (*Sicard* e *Foix*), la coagulazione spontanea, l'iperalbuminosi del liquor, scarsa nel soprastante, abbondante nel liquor sottostante (*Marie* e *Foix*), la pressione del liquor per sè, la pressione del liquor al di sotto e al di sopra del punto sospettato di compressione, o meglio del liquor ottenuto con puntura lombare. e del liquor della cisterna (*Wegefort Ayer* e *Essick*) la prova di *Queckenstedt*, che permette di vedere la elevazione della pressione con la compressione della giugulare nel normale, e restare immutata in casi di tumore, sono tutti mezzi utili nel loro assieme, più che partitamente, per la diagnosi di compressione, e della presenza in genere di un impedimento alla circolazione normale del liquor nel rachide.

La cura chirurgica del tumore richiede diagnosi generica e precoce non solo, ma richiede diagnosi esatta e precisa di localizzazione.

Si è per ciò che il *pneumorachide*, proposto da *Dandy*, fu accolto come una felice promessa, ma esso non corrispose alle speranze. Quando *Sicard* e *Forestier* nel 1921, introdussero la *prova lipiodolica*, offrirono ai clinici un mezzo d'indagine prezioso, che permise di fare una passo gigantesco alla diagnosi precisa di sede.

E la puntura vertebrale alta (cisterna) e l'introduzione di un liquido estraneo, che con difficoltà si riassorbe, dovettero vincere le prime titubanze e diffidenze dei medici. Ma la puntura sottoccipitale della cisterna si diffuse rapidamente come mezzo innocuo, di diagnosi e di cura, come mezzo anche di facile esecuzione e alla portata del medico pratico; e la presenza del lipiodol nel liquor anche per lungo tempo si dimostrò innocua, esente di pericoli e di conseguenze. Il metodo portò luce e permise di trasformare in realtà incontrastabile quello che sembrava fino a pochi anni fa una aspirazione utopistica.

Il caso che io illustro, servirà a dimostrare vera questa mia affermazione.

R... Paride, fu Napoleone, di a. 34, da Roma, cameriere. Madre morta per epitelioma uterino.

Da bambino ebbe frattura della mandibola guarita completamente. Blenorragia a 19 anni. Nega lues.

La malattia attuale s'è iniziata ai primi di marzo 1929; egli si presenta alla mia osservazione il 12 maggio 1930.

Il paziente cominciò a lamentarsi di dolore localizzato al fianco sinistro, *alla milza*, come il malato si esprime: tale dolore, che il p. rassomiglia ad uno strappo, aveva crisi di breve durata (pochi secondi), ma era frequente. Con indagine accurata si riusciva a riconoscere che il dolore in generale coincideva coi movimenti bruschi del corpo o delle braccia, coi colpi di tosse, a letto coi cambiamenti di posizione, non col respiro. Rimaneva localizzato nel fianco S. senza irradiazioni.

Per questo dolore ha praticato cure svariate: degna di ricordo la cura antiluetica, senza risultato.

Dal marzo 1929 al maggio 1930 ha potuto attendere se pure con sacrifizio ai doveri delle sue occupazioni. Nel maggio 1930 ha dovuto interrompere le sue occupazioni: il dolore è divenuto più vivo, quasi continuo ad ogni movimenti anche lieve. Solo la posizione a letto nell'immobilità più assoluta dà un senso di sollievo.

Nessun altro disturbo quando si presenta alla mia osservazione: la forza conservata, la deambulazione normale, non disturbi vescico-rettali, non parestesie o dolori in altre zone.

È di costituzione robusta, la sanguificazione e la nutrizione sono ottime. Polso, respiro, temperatura, normali. Torace, polmone, cuore, sani. Addome trattabile, indolente; organi ipocondriaci nei limiti.

L'oculomozione è normale, le pupille eguali, di media ampiezza reagenti. Nulla a carico degli altri nervi cranici. Arti superiori normali; arti inferiori normali. Riflessi normali, un po' vivaci. Alluci plantari. Riflessi superficiali presenti normali.

Sensibilità tattile, termica, dolorifica, normale, sul tronco e sugli arti. Non zone di iperestesia radicolare, nè alterazioni nella sensibilità termica.

Urine normali per qualità e quantità.

Reazione di Wassermann ripetutamente negativa nel sangue.

* * *

Un *esame clinico* del tutto negativo, una *storia precisa* con un unico sintoma: *dolore* profondo nella regione splenica, prima a crisi brevi, poi più ravvicinate e più lunghe, poi dolore quasi continuo. Ogni ricerca sulla regione, sede del dolore, negativa; insistendo nella ricerca il bordo costale, nell'inserzione cartilaginea, leggermente dolente; ma nessuna alterazione locale; il dolore datava da 14 mesi al momento della mia prima osservazione.

L'analisi del sintoma dolore metteva però in rilievo una caratteristica, che servì da orientamento sulla provenienza di esso: fin dal principio *esso era provocato dai movimenti;* in seguito ogni movimento, specie brusco, rendeva vivo il dolore, e solo l'immobilità assoluta a letto dava qualche ora di tregua. Alla diretta osservazione i *movimenti della colonna vertebrale*, specie quello di *rotazione*, strappavano grida di sofferenza, il dolore si provocava in *posizione supina, flettendo bruscamente il capo*, come per provocare il segno di Brudzinski; il dolore era riferito al punto preciso, ossia si richiamava il *solito dolore* che da 14 mesi crucciava il corpo e l'animo del paziente.

Pur essendo l'esame della colonna vertebrale assolutamente negativo, se si eccettui una lieve contrattura di difesa dei lunghi del dorso, io ritenni che il dolore all'ipocondrio sinistro fosse non di origine locale, ma irradiato per una irritazione radicolare, che diveniva più netta nei movimenti.

Il dolore era *unilaterale, con localizzazione precisa*, ma aumentava nel tempo e nell'intensità e nella frequenza.

L'esame della colonna vertebrale era negativo: non punti dolorosi, non deformità; ho cercato nell'esame radiografico una eventuale malattia ossea localizzata nella colonna dorsale superiore.

L'*esame radiografico* (sagittale ed obliquo) dimostrò tra l'8ª e la 9ª vertebra dorsale gli spigoli rinforzati, ad uncino e piccolo ponte che saldava gli spigoli vertebrali (prof. Milani). La natura delle lesioni (sebbene la sede delle alterazioni vertebrali po-

tesse trarre in errore), a tipo artritico, non fornivano spiegazione sufficiente del dolore, *unilaterale, intenso, a crisi, a sede fissa, progressivo.*

Ho cercato nelle *caratteristiche del liquor* eventuale luce: il 15-V-30 la puntura lombare (prof. Pisani) dà liquido limpido incolore a pressione iniziale = a 50, a pressione finale = a 30.

Si estraggono 10 cc.: Albumina 0,70 ‰; Reazione di Pandy ++; Reazione di Nonne ++; Veichbrodt: negativa; Reaz. di Wassermann: negativa; Reaz. di Takaka: negativa; Reazione del Mastice: negativa (curva normale); Cellule: 1-2 elementi per campo.

Aumento dunque di *albumina, aumento di globulina, non aumento delle cellule;* ogni altra reazione negativa.

Dolore fisso unilaterale, progressivo a provenienza radicolo-vertebrale; indenne la colonna, dissociazione albuminoglobulino-citologico del liquor: era aperta la strada per sospettare che le radici potessero essere stimolate da un neoplasma extramidollare. che turbava la normale circolazione del liquido spinale.

L'esame del liquor permetteva di escludere una neoproduzione flogistica (non aumento di cellule), e d'accordo coi risultati della Reazione di Wassermann nel sangue e della cura specifica, permettevano di escludere un processo produttivo sifilitico. Il sospetto di una *neoproduzione* si faceva strada per esclusione, e per il diretto invito dato dal liquido spinale.

Il dolore riferito dal paziente alla milza richiamava il ricordo dei dolori riferiti ad organi profondi descritti in occasione di tumori, dolori senza caratteri precisi radicolari, dolori causa di errori diagnostici. Si era autorizzati a ricorrere al mezzo diretto di esame alla *mielografia* cioè con iniezione di lipiodol. E infatti il 10-VI-30 fu eseguita la iniezione di 2 cmc. di Jodipina Merck al 30 % nella cisterna (con puntura sottooccipitale). Il liquido si arresta a livello della parte media del corpo della VI vertebra dorsale. L'ostacolo al passaggio del lipiodol è *permanente*: i radiogrammi ripetuti dopo 24-48-72 ore hanno accertato la persistenza dell'arresto (v. fig. 1 e 2). *La sagoma a berretto frigio* assunta dall'olio jodato fa ritenere essere l'ostacolo costituito da una massa posta al di fuori del midollo e all'interno del sacco durale, a livello del corpo della VI dorsale ossia a livello dell'ap. spinosa della V dorsale.

Il ragionamento clinico cioè che avea interpetrato come radicolare il dolore all'ipocondrio S., che aveva sospettato che l'origine dell'irritazione potesse essere neoplastica ed extramidollare, trovata conferma decisiva nell'arresto del liquido opaco.

Ma la zona supposta clinicamente come sede della stimolazione radicolare, non corrispondeva con esattezza a quelle designate dall'arresto lipiodolico. Noi avevamo pensato alla VIII-IX dorsale, e precisamente ad un neoplasma situato in corrispondenza del 7°-9° corpo vertebrale ed invece il lipiodol si arrestava al corpo della VI dorsale.

Il reperto mielografico, conoscendo l'incerto valore della sindrome sensitiva subbiettiva per la diagnosi esatta di sede, doveva avere ai nostri occhi la preferenza per l'indicazione operativa di sede.

L'indicazione però non era quella di una laminectomia esplorativa, ma di una laminectomia curativa, per eliminare cioè la neoformazione che irritava le radici, e bloccava il canale rachideo a livello della VI vertebra dorsale.

L'indicazione all'intervento fu accettata dal professor R. Bastianelli che operò il malato il 23 luglio 1930.

FIG. 3. — (Schematica) della compressione midollare:
A, vasi turgidi.
I, radice posteriore laterale.
II, radice sul polo inferiore.

Operazione: 23 luglio 1930 (prof. R. Bastianelli).

Si asportano il V-VI-VII arco vertebrale in eteronarcosi. Scoperta la dura madre si nota che è un po' sporgente e più erta e grigia. Tra la V e la VI si incide la dura ed esce molto liquor misto a lipiodol. La pia è di aspetto gelatinoso. Si scorge il tumore di color bianco perlaceo, situato a sinistra del midollo, estendentesi fin sotto tutto l'arco V. Una radice passa posteriormente e di lato, un'altra ne circonda il polo inferiore. Si demolisce l'arco IV in parte, si libera della 1ª radice e si asporta facilmente e completamente il tumore. La pia

Fig. 1.

in vicinanza del polo inferiore presenta una rete di vasi dilatati e due di questi in corrispondenza della capsula del tumore danno sangue e richiedono legatura separata. Sutura della dura, dei muscoli. Drenaggio. Operazione assai lunga e laboriosa per l'emorragia ossea.

Decorso postoperatorio normale; esce guarito il 9 agosto, 18 giorni dopo l'atto operativo.

Il tumore esisteva; era esattamente localizzato in corrispondenza del VI corpo vertebrale, laterale a S., era circondato da 2 radici sensitive che erano distese, spostava

FIG. 4. FIG. 5.

Tumore: 24 mm. lunghezza, - 19 mm. larghezza, - 12 mm. profondità.

a D. il midollo e lo comprimeva, aveva 24 mm. di lunghezza, 14 mm. di larghezza, 12 mm. di profondità; ben capsulato di consistenza dura, a superficie irregolare bernoccoluta, lucida, quasi madreperlacea.

Microscopicamente: tra fasci connettivali, intorno ai vasi ampi, cellule appiattite, lamellari o fusiformi ordinate a palizzata, a cordoni paralleli, oppure concentricamente

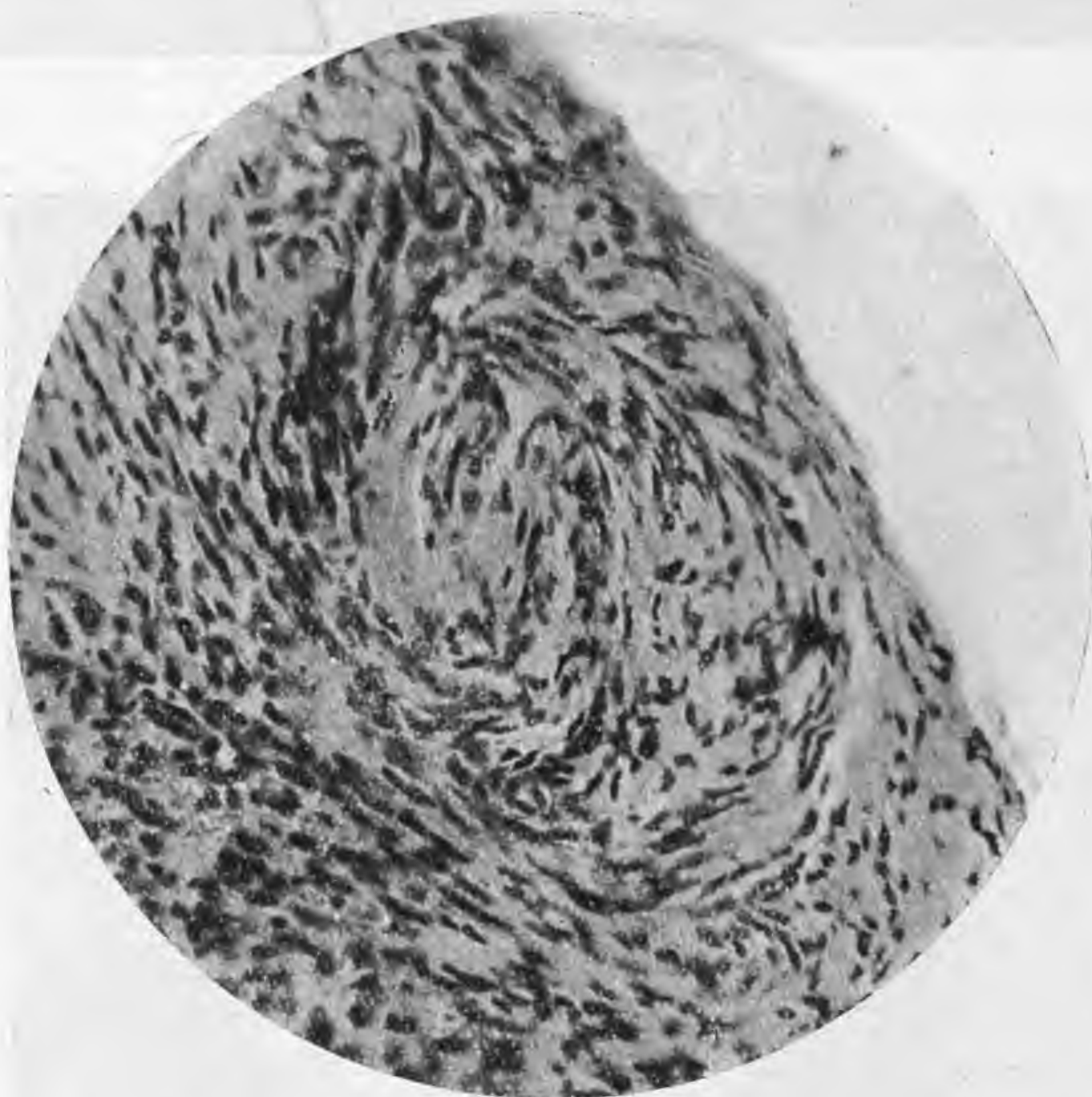



FIG. 6.

distribuite sì da costituire anelli concentrici. Tale disposizione concentrica è più spiccata alla periferia. Microscopicamente adunque per il tipo cellulare, per la disposizione, il tumore poteva essere definito come un meningeoma e più precisamente come un endotelioma, per la natura e per la sede di origine aracnoidea (v. fig. 6).

*
* *

Il caso clinico si presta ad una considerazione d'indole generale, a qualche considerazione particolare, utili entrambe per la comprensione della diagnostica e della fisiopatologia dei tumori extramidollari.

Un primo rilievo:

La diagnosi di tumore extramidollare nello stadio radicolalgico può essere *sospettata* clinicamente, *accertata* con la mielografia lipiodolica; l'*operazione precoce* raggiunge il successo ideale, la guarigione completa; quella operazione che *Dandy* stimava 5 anni fa una imprudenza, se basata solo sul sintoma dolore, è ora linea di condotta giustificata appieno, se guidata dall'indagine mielografica. Questa considerazione d'ordine generale può essere illustrata in dettaglio al lume dell'osservazione clinica e delle difficoltà felicemente superate.

L'analisi del dolore. — Il dolore accusato dal paziente, sotto forma di dolore a crisi nell'ipocondrio di sinistra prima, poi di dolore continuo con crisi più acute ravvicinate, aveva deviato per 15 mesi i medici che avevano tenuto in osservazione il paziente: il malato riferiva il dolore alla milza, il dolore si accentuava nei movimenti; negli ultimi mesi il paziente trascorreva la notte nella più rigida immobilità ed ogni tanto doveva scendere dal letto « comprimendosi lo stomaco ». Chi chiama questo periodo « il periodo degli errori » ha la giustificazione nella realtà clinica.

Ma il *rapporto dolore-movimento* nel nostro malato era così netto e costante che rappresentò la guida direttiva. Il segno non fu considerato per 14 mesi come importante: talora movimenti larghi ed estesi della colonna non suscitavano dolori, talora un piccolo movimento bruscamente era arrestato dal dolore e da una contrattura di tutti i muscoli toracici.

Ma quel che ci fece sospettare come di natura radicolalgica il dolore fu il rapporto con *la rotazione della colonna*. Si poteva sospettare una lesione vertebrale, ma l'esame della colonna era assolutamente negativo (schiacciamento, pressione, apofisi spinose): solo insistendo nella domanda, nella regione medio-dorsale il malato riconosceva una zona leggermente dolorosa. La radiografia rivelava nell'8ª-9ª vertebra dorsale segni di artrite; è noto come radicolalgie gravi e persistenti (chi non ricorda la sciatica?) possano sorgere per artriti vertebrali. Le lesioni riguardavano per di più l'8ª e la 9ª dorsale; corrispondenti alle zone radicolari incriminate.

Ci saremmo potuti fermare a questa banale lesione se non fossimo stati diffidenti e per la intensità e per la progressività e per la fissità del dolore in soggetto indenne da altra tara e localizzazione artritica e se non fossimo stati edotti dal fatto che alterazioni artritiche delle vertebre si riscontrano molto frequentemente a livello di un tumore intradurale, senza che si possa stabilire se v'è diretta connessione tra la neoformazione e le alterazioni ossee.

Ma v'ha di più; il dolore spesso era provocato dai colpi di tosse, da uno starnuto; e quel che colpì la mia attenzione *si poteva provocare sistematicamente* flettendo fortemente il capo sul petto: il paziente emetteva un grido e riferiva il dolore sulla testa del retto di sinistra, ma profondamente. Questo segno, che utilizza l'espediente di *Brudzinski*, è degno di essere considerato; oltre che con la tosse e lo starnuto, anche lo *stiramento dovuto alla flessione brusca del capo può essere causa di provocazione del dolore radicolare in caso di tumori.*

Stabilita con questi mezzi l'esistenza di una stimolazione *radicolare* s'è *trovato il filo conduttore.*

La mancanza di disturbi locali della sensibilità obbiettiva e la mancata partecipazione del midollo: Dopo 15 mesi di dolori progressivi *non esisteva segno di deficit sensitivo, non esisteva nessun segno di alterata funzione midollare*: normali i riflessi, normali i movimenti, normale la sensibilità. Che possa esistere una sindrome radicolalgica per compressione delle radici, è noto; che il midollo possa per lungo tempo subire compressioni notevoli senza dar segno alcuno, adattandosi alla lenta e progressiva compressione, nessuno ignora; ma il clinico, quando accanto alla radicolalgia non trova una sindrome sensitiva obbiettiva o un segno della compartecipazione midollare è diffidente sulla concezione di tumore.

Le radici sensitive possono subire notevoli stiramenti senza che conseguentemente si determini ipoestesia o anestesia. Nel nostro caso il tumore distendeva notevolmente 2 radici posteriori e nessun segno diligentemente ricercato, esisteva di *deficit* sensitivo o di alterazioni dermografiche, sudorali, ecc. Il midollo è spostato nel primo tempo, in quelle sezioni del rachide in cui v'è spazio sufficiente, poi è compresso: il primo effetto della compressione è l'edema di cui indice è il turgore vasale. Nel nostro caso il turgore vasale era tanto evidente, da rappresentare durante l'atto operativo il segno indicatore della vicinanza del tumore. Ma il tumore, come si può vedere dal piccolo disegno, comprimeva e appiattiva il midollo. Non può che trattarsi di un adattamento alla compressione dovuta alla resistenza delle fibre sensitive e motorie. La compressione durava da tempo e nessun fatto degenerativo trofico-motorio e sensitivo era manifesto. È questa una nozione che il nostro caso suggella in modo netto, e che deve esser presente nella mente del clinico, perchè egli non escluda il tumore spinale quando manchi la sindrome di partecipazione midollare e perchè la *radicolalgia induca alle ricerche complete per svelare il tumore.*

I sintomi vertebrali diretti nel nostro caso mancavano. Non il segno subbiettivo del dolore a livello, non il dolore alla compressione. Il sintoma vertebrale per fortuna non è frequente, è probabile che esso sia in rapporto con la partecipazione della meninge, (dura madre) oltre che con la distensione. Mentre l'assenza del segno locale vertebrale è elemento di notevole importanza per escludere una stimolazione delle radici sensitive da processo osseo, non depone contro l'eventuale esistenza del tumore intrameningeo e specialmente contro il tumore, che ha sviluppo nella pia o nell'aracnoide.

Ma i due fondamentali segni che valorizzarono nel nostro caso la radicolalgia e permisero di affermare che essa era dovuta a tumore spinale furono l'*esame del liquor* e la *mielografia lipiodolica.*

Il liquor nei tumori spinali non ha caratteri di specificità: non è la presenza del tumore in sè che ne determina le alterazioni, ma sono le alterazioni del circolo rachidiano, la divisione in 2 sezioni della cavità rachidiana, la stasi dei vasi piali e midollari. Cresce l'albumina, cresce la globulina; ma non si riscontrano segni di flogosi e il reperto albumino-citologico si dissocia (*Sicard* e *Foix*) mentre e le sieroreazioni e le reazioni colloidali restano negative. Tale reperto non indica la sede, dà elementi utili alla diagnosi di natura. La prova *lipiodolica* deve entrare nell'uso corrente quando *il sospetto* porti alla sola possibilità dell'esistenza del tumore.

Sebbene il lipiodol iniettato assai lentamente si assorba è accertato che la sua presenza nel sacco rachideo non porta disturbo alcuno; la puntura sottoccipitale, trionfalmente entrata nella pratica ordinaria, rende la prova assai facile e alla portata di ogni medico.

La prova deve esser eseguita con perfetta tecnica e deve avere interpetrazione adeguata. L'arresto del lipiodol nella grande massa, è indizio di un restringimento del canale aracnoideo; la sosta per più giorni è indice di sicurezza. Il lipiodol non solo è la conferma della esistenza del sospettato tumore, ma è l'*indicatore preciso della sede*. L'idea di *Sicard* ha conferito all'indagine del neurologo e all'ardimento del chirurgo un'arma di grande precisione.

È sulla guida clinica e con l'uso di questo moderno mezzo d'indagine che nel nostro caso noi siamo arrivati alla cura nel momento in cui in altri tempi sarebbe sembrata una vera utopia clinica: far diagnosi di tumore, localizzarlo, indicarne l'operazione quando ancora nessun segno midollare esisteva, quando solo nel dolore subbiettivo si compendiava tutto il quadro clinico.

RIASSUNTO.

L'A., dopo una breve sintesi sui mezzi semejologici utili a sospettare un tumore primitivo spinale, si ferma sull'analisi della diagnosi allo stato radicolalgico. Un caso clinico, felicemente diagnosticato e operato in questo stadio, offre l'occasione per identificare alcuni tipi di dolore come di origine radicolalgica e per valorizzare l'ausilio che proviene al clinico dall'esame del liquor e dalla prova lipiodolica, quando ancora nessun segno di *deficit* radicolare e midollare esiste.

II.

Istituto di Clinica Pediatrica della R. Università di Bologna
Direttore: Prof. M. Pincherle.

Contributo allo studio delle reazioni di Wassermann aspecifiche nel sangue.

Dott. Giuseppe Gelli, assistente.

La reazione di Wassermann, non appena introdotta nella pratica clinica quotidiana, suscitò, oltre ai noti e meritati entusiasmi per il suo alto valore, anche discussioni sulla sua esattezza e sulla sua attendibilità, ed è una constatazione ormai classica che essa, anche all'infuori della sifilide, possa rispondere positivamente.

Nella framboesia infatti la reazione appare fortemente positiva con una percentuale che varia dall'85 al 100 %: fatto che viene spiegato per l'affinità del virus causale di questa malattia con lo spirochete pallido (reazione di gruppo). Non manca però chi, anche recentemente, afferma non essere altro il pian che una sifilide primitiva (Bory).

Frequenti Wassermann positive furono inoltre trovate in altre spiro-

chetosi (febbre ricorrente, morbo di Weil, sodoku, ecc.) e in diverse tripanosomiasi (malattia del sonno, durina, nagara, ecc.) e nella leishmaniosi. Nell'angina di Plaut e Vincent, causata, come è noto, dall'associazione di bacilli fusiformi e di spirochete, Much, Sobernheim, Rumpel, Plaut, Citron constatarono spesso Wassermann positive, all'opposto di Boas che, in 8 casi, ebbe sempre esiti negativi.

Nella lebbra il reperto di W. positive non costituisce una rara evenienza. Photinos e Michaelides, su 204 casi, ebbero, in 115, reazione positiva (56,5 %) e cioè nel 75,9 % delle forme tuberose, nel 38 % delle forme nervose e nel 75 % delle forme miste. Altri AA. ottennero risultati del genere. W. Pineda ed E. Roxas-Pineda ritengono, per contro, che la lebbra, di per sè, non sia capace di causare una reazione di Wassermann aspecifica. Tale opinione è condivisa da Bory, il quale afferma che la grande frequenza di R. W. positive nella lebbra, può esser invece dovuta a una lue coesistente, tanto più facile questa ad ammettersi quando si pensi che negli ambienti lebbrosi è tutt'altro che un fatto eccezionale rinvenire la sifilide.

Anche la malaria rappresenta una forte limitazione per l'importanza della R. W., massimamente nelle regioni in cui tale malattia è endemica. I primi risultati positivi furono segnalati da Michaelis e Lesser, e da Much ed Eichelberg. Böhm trovò positiva la R. W. nel 36 % dei malarici; Meyer e Bonfiglio nel 79 %; Di Blasi nel 52 %. Altri ricercatori tuttavia ottennero percentuali di gran lunga inferiori: Izar notò costantemente negativa la R. W. nella malaria latente, sia antica che recente, e positiva soltanto nel 2 % dei malarici ostinatamente recidivanti e durante l'accesso.

Per ciò che si riferisce alla scarlattina, non esiste ancora fra gli AA. un accordo completo. Much ed Eichelberg comunicarono di aver trovata positiva la sierodiagnosi in 55 su 125 casi esaminati. È da notare però che questi AA. lavorarono con dosi di siero notevolmente superiori a quelle proposte da Wassermann, e quindi in condizioni di esperienza passibili oltremodo di critica. Boas e Hauge incontrarono la R. W. positiva una volta su 73 casi, e Haendell e Schultz, 7 volte su 48 malati. Tali divergenze nei risultati sono state spiegate o ammettendo diversità del genio epidemico o tenendo conto delle disparità tecniche messe in opera dai diversi AA. e riportabili specialmente alle varie attitudini degli estratti di organi in confronto dei sieri scarlattinosi, i quali non reagirebbero con tutti gli antigeni che si usano d'ordinario per la Wassermann, come avviene dei sieri sifilitici. Facchini, comunque, crede che la scarlattina, di quando in quando. in un modesto numero di casi, sia capace di dare la reazione di Wassermann in modo per altro transitorio, dappoichè il fenomeno sierologico, durante la convalescenza, non suole più avvenire.

Quanto alla tubercolosi i pareri sono ancor più discordi. Nelle forme polmonari Weil e Braun, su 21 casi esaminati, trovarono due volte una R. W. nettamente positiva; Elias, Neubauer, Porges e Solomon, su 25 casi, ebbero cinque volte una leggera inibizione che, a detta degli AA. stessi, « non si poteva confondere però con una R. W. positiva da sifilide ». Facchini, Cantoni e Milani, su 25 casi, ottennero un'unica R. W. positiva. Müller esaminò 1000 casi di tubercolosi, dei quali 400 ben seguiti clinicamente: in 3 ebbe una R. W. completamente positiva, in 7, fatti di inibizione parziale. Pontano afferma che la tubercolosi polmonare non è tale da dar luogo a Wassermann aspecifiche e cita 4 casi di sifilide polmonare, già

considerati di tubercolosi, in cui, la reazione di Wassermann fu il punto di partenza per l'esatto indirizzo diagnostico. Perciò egli sostiene che l'esame sierologico conserva tutto il suo valore per differenziare le lesioni polmonari di natura tubercolare da quelle di natura luetica. Egli riporta, d'altra parte, anche un caso di meningite tubercolare in cui nessun dato esisteva che facesse sospettare la sifilide e in cui la R. W. fu ripetutamente trovata positiva.

Nelle varie forme di tubercolosi cutanea è stata maggiormente sostenuta la possibilità di Wassermann positive. Török e Vas furono i primi a segnalare, nel 1909, R. W. positive in 8 casi di scrofuloderma e in 2 casi di tuberculidi acneiformi. Seguirono analoghe osservazioni di Hoffmann in un caso di lupus vulgaris verrucoso, di Plancheret in un caso di sarcoide di Boeck. Nel 1910 Sachs pubblicò due casi di tuberculidi papulo-necrotici a Wassermann positiva, e nel 1913 Jadassohn affermò di trovare spesso nella tubercolosi cutanea, specie nel lupus, R. W. parzialmente e transitoriamente positive. Müller, in un caso di erythema indurativum di Bazin, nel quale non esisteva alcun segno di lue, ma in cui la reazione cutanea alla luetina era risultata positiva, ebbe una reazione di Wassermann egualmente positiva. Cappelli comunicò un caso di tubercolosi diffusa ematogena della pelle, Leplane un caso di sarcoide di Darrier, Leredde un caso di lupus vulgaris, Fönss un caso di sarcoide di Darrier e un caso di sarcoide di Stillians, Arndt un caso di eritema indurato: tutti con sierodiagnosi positiva.

Inibizioni di vario grado, nonchè ritardi nell'emolisi furono riscontrate nel tifo petecchiale (Papamarku, Ottolenghi), nel tifo addominale (Weil e Braun), nella pneumonite crupale (Facchini), nell'influenza (Tillgren), in un caso di difterite (Hancken), in molte setticemie (Facchini), nella poliomielite ant. acuta (Schottmüller), nell'ulcera molle (Blumenthal, Alexander, Guttmann), nei tumori maligni, nella pellagra, nella psoriasi (Gjorcievicz, Sovnik, Kolmer), in alcune splenomegalie con formazioni di Gamna, già considerate come micotiche, nella cirrosi di Laennec, nell'atrofia gialloacuta del fegato, in talune leucemie (Anau), in anemie gravi (Saloz), nel diabete, in diverse nefriti emorragiche, e finalmente in soggetti sottoposti alla cura Pasteur. A quest'ultimo riguardo, Cumming e Smithies pensarono che l'inibizione dell'emolisi fosse da ascrivere alla presenza di anticorpi formatisi in seguito al trattamento, dappoichè con l'emulsione di midollo di coniglio (Vaccino Pasteur) si introducevano nel corpo umano anche albumine eterogenee, atte a produrre anticorpi simili a quelli che si trovano nel siero del coniglio che serve da ambocettore emolitico: donde i momenti per una reazione di fissazione del complemento.

Nell'itterizia Bar e Dauney notarono che l'emolisi decorreva più lentamente che con sieri di altri malati, sempre però arrivando al risultato di un'emolisi totale; purtuttavia questi due AA. accennarono alla possibilità teorica che un siero itterico potesse eventualmente rispondere con una reazione positiva all'infuori della lue. Che i sieri itterici siano in grado di dare addirittura reazioni positive non specifiche, affermarono invece, in modo preciso, Scheidemandel e Neugebauer. Ma Boas in 35 casi di itterizia e Sonntag in 9, non videro nè reazioni positive. nè lentezza nell'emolisi. Massini e R. Müller constatarono reazioni positive nell'itterizia, ma però rintracciarono sempre la lue. Anche Martinotti afferma che i sieri itterici non sono di ostacolo alle ricerche siero-diagnostiche.

Nei neonati a termine si è notato un notevole ritardo nell'emolisi e persino un debolissimo residuo di emazie indisciolte, che però quasi mai raggiunse quel quadro che comunemente si esige per parlare di inibizione parziale.

Nella gravidanza, Stümer e Dreyer ritennero che gli esami sierologici relativi alla sifilide non fossero attendibili, in quanto potessero propendere ad esiti non specifici, causati o da alterazioni del ricambio, forse nel territorio del fegato o della placenta (Bruck), o da un disordine nel metabolismo lipoidale (Esch e Wieloch). Facchini, al di fuori di ogni indizio di lue, ottenne il 4,1 % di reazioni positive deboli ed il 7 % di inibizioni parziali: nel puerperio ogni accenno di reazione era scomparso. Gross e Bunzel riferirono che in 5 casi di eclampsia gravidica la reazione cadde positiva durante e poco dopo gli accessi, per dileguare, al più tardi, 14 giorni dal termine del processo morboso.

Sono infine da ricordare sierodiagnosi positive negli avvelenamenti da fosforo, da piombo, ecc. Nella narcosi la questione assurge a maggiore importanza: Wolssohn, su 50 casi (narcosi mista, con veronal, morfina e scopolamina, etere, ecc.), ebbe undici Wassermann positive. Similmente Reicher, in due casi, dopo narcosi da cloralio idrato e da etere, notò risultati positivi. Boas e Petersen, su 69 individui narcotizzati con cloroformio, ottennero un risultato debolmente positivo in tre pazienti che non avevano alcun segno di sifilide e che, riesaminati dopo qualche settimana, diedero reperto negativo.

Analogamente, alcune sostanze medicamentose eserciterebbero la stessa azione. Bauer su 16 malati di polmonite e di cardiopatie, osservò in 10 casi, dopo la somministrazione della digitale, l'istituirsi di una Wassermann e di una Meinicke positive. Persino gli arsenobenzoli, secondo Strickler, Mulson e Sidlik, potrebbero agire nel medesimo senso. Questo fatto acquisterebbe notevole importanza, perchè infirmerebbe fortemente la questione della riattivazione della Wassermann, se non fosse stato contraddetto da numerosi altri sperimentatori.

***

Compiuta una rapida rassegna nella letteratura — allo scopo di portare un personale contributo a codesto ordine di studi — ho creduto opportuno ritornare su un caso di distomiasi epatica umana, recentemente pubblicato dallo scrivente in collaborazione col dott. Giordano. Si trattava di una bambina di 11 anni, inviata in Clinica il 24 luglio 1929 per grave deperimento e anemia profonda. L'esame delle feci permise di formulare la diagnosi predetta, per la presenza di tipiche uova opercolate (4-5 elementi per campo microscopico) che, nell'acqua, diedero luogo allo sviluppo del miracidio. L'importanza del caso poi si accrebbe notevolmente per una sieroreazione di Wassermann chiaramente positiva (+ + + +). D'altra parte, la mancanza nel soggetto di qualsiasi stigmata di eredolue, e il dato essenziale che tanto nei genitori quanto nei fratelli della paziente le reazioni di Wassermann e di flocculazione, più volte praticate, con assoluta costanza avevano risposto negativamente, erano tali da giustificare l'ipotesi, già prospettata nella prima comunicazione, che negli ammalati di distomiasi si potessero produrre modificazioni umorali del genere di quelle che la sifilide stessa suole determinare. Al momento della predetta pubblicazione la nostra paziente, pure

avendo subito, in seguito a somministrazione di felce maschio, un certo miglioramento, per ciò che concerne la nutrizione e l'ematosi, eliminava ancora, con le feci, uova di distoma. Era naturale quindi che non si fosse potuto allora risolvere l'interessante problema, soprattutto per la mancanza di un reperto-confronto della sierodiagnosi a guarigione avvenuta dell'ammalata.

Stando così le cose, ed essendo rimasta la bambina in Clinica ancora per diversi mesi, approfittai della lunga degenza per studiare attentamente il singolare reperto sierologico, e per tentare, nel contempo, una terapia atta a liberare completamente la piccina dai pericolosi parassiti, resistentissimi, come è noto, a molti mezzi curativi.

Brevemente riassumendo, ricorderò che oltre alle reazioni di Wassermann e di Meinike, ogni mese ripetute, furono eseguite le indagini che in appresso riporto (30-1-30).

Ricerca del potere complementare. — Si istituì una serie di provette in ciascuna delle quali furono poste dosi scalari di siero fresco della paziente da cc. 0,20 a cc. 0,004, una quantità fissa di ambocettore artificiale coniglioantimontone, 1 cc. di sospensione al 5 % di globuli rossi di montone.

La lettura, praticata dopo 2 ore di termostato e successiva dimora di qualche tempo in ghiacciaia, dimostrò emolisi completa fino alla provetta 0,03 ed emolisi parziale fino alla provetta 0,006.

Ricerca degli ambocettori naturali emolitici. — In un'altra serie di provette si collocarono dosi scalari di siero di paziente inattivato da cc. 0,20 a cc. 0,004, dose fissa di siero fresco di cavia in quantità di cc. 0,05, titolato in precedenza, e cc. 1 di sospensione di emazie c. s.

L'emolisi totale si ebbe fino alla provetta 0,06; ogni traccia di emolisi era scomparsa nella provetta 0,02.

Reazione di deviazione del complemento. — Questa ricerca, nella distomiasi umana, fu, per la prima volta, praticata da Servantie che usò, come antigene, un estratto alcoolico di distomi e adottò lo stesso procedimento messo in opera da Pacconaro e Weinberg in medicina veterinaria. Quali controlli, Servantie utilizzò un siero normale ed uno appartenente a soggetto sifilitico. La reazione rispose positivamente nel siero dell'ammalato di distomiasi e in quello luetico, negativamente nel siero del soggetto normale.

Dal canto mio, mi sono servito della tecnica di Massol e Calmette. Per la preparazione dell'antigene, ho in tal guisa provveduto: distomi freschi, prelevati dal fegato di animali infestati, dopo accurato lavaggio con soluzione fisiologica, furono pesati, tagliuzzati minutamente e triturati con polvere di quarzo. Alla poltiglia si aggiunse alcool a 95° nella proporzione di 1:5. Il tutto venne poi agitato per 48 ore, indi posto in termostato per 24 ore, e finalmente in ghiacciaia. Dopo 15 giorni di stagionamento, si filtrò per carta. La titolazione dell'antigene stabilì, come diluizione ottimale per la reazione, 1:12.

La reazione fu intensamente positiva nella mia paziente e negativa in quattro soggetti sani presi a controllo.

Analogamente a quanto osservarono Noguchi e Servantie, che operarono con estratti di distomi, e a quanto videro Wiolle e De Saint Rat, che usarono estratti di tenia e liquido idatideo, il mio antigene, nel dispositivo della Wassermann, dimostrò la stessa attività e specificità degli estratti di fegato luetico e di cuore di bue colesterinato.

Intradermoreazione con estratto di distomi. — Tale indagine, eseguita per consiglio del mio Maestro prof. Pincherle, non fu mai in precedenza tentata, per quanto io sappia, nella distomiasi. All'uopo, preparai un estratto acquoso di distomi freschi (1:5), previamente filtrato per carta e per candela (Berkfeld N.). La dose di uso fu di cc. 0,20 della diluizione 1/1000 dell'estratto suddetto.

L'intradermoreazione venne praticata, oltre che nella paziente, in 10 soggetti sani, in 2 portatori di ascaridi e in 1 di tenia.

Dopo 24 ore, presso la bambina affetta da distomatosi, nel punto d'inoculazione, si notò un nodo rossastro, a margini piuttosto netti, del diametro di mm. 25, nodo che regredì e scomparve in pochi giorni, lasciando una modestissima pigmentazione. La reazione fu completamente negativa in tutti i soggetti sani e nei portatori di ascaridi, dubbia nel caso di tenia.

Colesterinemia, eseguita nel sangue totale: mmgr. 160 %.

Lecitinemia, eseguita nel sangue totale: mmgr. 130 %.

Esame della funzionalità epatica:

a) funzione glicogenetica: normale;

b) funzione proteica. Prova della emoclasia digestiva: negativa. Aminoacidemia (metodo Folin): mgr. 13,5 %;

c) funzione biligenetica. Il dosaggio della bilirubina nel sangue (sec. Hijmans Van den Bergh) diede per valore 1:100.000. Nelle urine, tracce evidenti di urobilina e assenza di acidi biliari;

d) potere di eliminare sostanze coloranti: non compromesso.

***

Per ciò che riguarda la terapia, oltre al felce maschio, sono stati esperimentati il tartaro stibiato e l'emetina.

Giova ricordare che già colla somministrazione di felce maschio, si pergiunse a un manifesto miglioramento del soggetto, il quale, fra l'altro, pervenne ad eliminare un numero notevolmente minore di uova colle feci. Questo fatto lascia credere che tale medicamento esplichi un'azione antiparassitaria di indubbio valore: non riproducendosi i parassiti senza l'intervento di un ospite intermedio (Limnaea truncatula), appare logico arguire che la diminuzione del numero delle uova eliminate, avesse coinciso con una reale riduzione del numero dei parassiti viventi.

Nessun beneficio reale riscontrai con l'uso del tartaro stibiato.

Di efficacia, per contro, indiscussa è risultata l'emetina della quale ho usato il cloridrato (Zambeletti), senza andare incontro a inconvenienti di sorta.

Furono fatte due serie di iniezioni sottocutanee, a distanza di due mesi l'una dall'altra. In ciascuna serie, vennero somministrati complessivamente 40 centigrammi dell'alcaloide. Le iniezioni, in dosi progressive, da 1 a 4 ctgr., erano praticate a giorni alterni. Ogni 5 iniezioni, veniva interrotta la cura per 4 giorni; in questo periodo si somministravano, per due mattine consecutive, quantità generose di solfato di soda.

Già al termine della prima serie di iniezioni (15 aprile 1930), la bambina mostrò un miglioramento ancora più sensibile di quello osservato dopo la cura di felce maschio (aumento di peso, ematosi normale, nessun disturbo subiettivo). In tale epoca, nelle feci, regolarmente pigmentate e bene dige-

rite, si rintracciavano soltanto rarissimi esemplari di uova (1-2 elementi, allestendo diversi preparati). Le reazioni di Wassermann e di Meinike, contemporaneamente, si erano ridotte di positività (+ +). Il tasso degli aminoacidi nel sangue era disceso a 9 mmgr. %. Nessuna modificazione a carico degli altri esami della funzionalità epatica.

Compiuto anche il secondo ciclo di iniezioni (20 luglio 1930), si assistette alla guarigione definitiva del soggetto. La ricerca quotidiana delle uova di distoma riuscì finalmente negativa, mentre la Wassermann, pur rispondendo per la prima volta negativamente, mostrava tuttavia un notevole ritardo nell'emolisi. Negativa la R. di Meinike.

Ripetendo l'esame della funzionalità epatica non si rilevarono fatti patologici: l'aminoacidemia era scesa circa al limite normale: 5,5 mmgr. %; la reazione di Hijmans Van den Bergh apparve negativa tanto nella sua fase diretta come in quella indiretta. Nessuna modificazione apprezzabile dei valori riferiti per il potere complementare, gli ambocettori naturali, la colesterinemia e la lecitinemia. Negativa la prova della deviazione del complemento. Debolmente positiva l'intradermoreazione con l'estratto acquoso di distoma.

Altre tre Wassermann, praticate rispettivamente 30, 50, 60 giorni dal compimento della cura, si mostrarono affatto negative.

Questi risultati parlano in modo indubbio contro un'infezione luetica nella nostra paziente e dimostrano come la positività della reazione di Wassermann, incontrata durante lo stato di malattia, fosse piuttosto da mettersi in logico rapporto causale con la infestazione distomatosa. Tale constatazione, prima, a quanto mi consta, nella letteratura, trova analogia con quanto avviene in altre infestazioni parassitarie. Tataru e Janku in tre casi di ascaridiosi rinvennero positive le reazioni di Wassermann e di flocculazione. Nell'echinococcosi, mentre Facchini trovò sempre una grande lentezza nello svolgersi dell'emolisi, altri AA. incontrarono Wassermann positive.

Ammessa così nella distomiasi la possibilità di reperti di Wassermann aspecifiche, resterebbe da stabilire per quale meccanismo il fenomeno umorale riesca a prodursi. Il problema è di assai difficile soluzione; tenterò pertanto, basandomi sui risultati delle ricerche eseguite, di formulare alcune ipotesi, non contrastanti colle moderne dottrine della reazione di Wassermann, cui brevemente accennerò a fine di maggiore chiarezza.

La reazione di Wassermann appare diversa da quella di fissazione del complemento di Bordet e Gengou, in quanto nella prima l'antigene, lontano dall'essere una proteina specifica, può consistere in una mescolanza di lipoidi diversi, provenienti dai tessuti più svariati, estranei puranco alla sifilide ed allo spirochete. Il contatto fra estratti lipoidali e sieri luetici implicherebbe una speciale modificazione colloidale svelabile, a seconda del dispositivo sperimentale, o con un allontanamento delle condizioni ottimali per lo svolgersi di un'emolisi o con formazione di un precipitato visibile; modificazioni legate, secondo alcuni, a una reazione fra antigeni e anticorpi, secondo altri, a più fini e delicate interazioni colloidali fra estratti e costituenti serici. Tale dualismo, con ogni probabilità, potrebbe essere solo apparente, dappoichè, in ultima analisi, anche i rapporti fra antigene e anticorpi sono stati da diversi AA. considerati di natura colloidale.

La sostanza del siero sifilitico che parteciperebbe alla reazione di Wassermann si è voluta vedere nelle globuline: sembra accertato che le globu-

line dei sieri luetici e di malati di altre forme morbose, presso cui la reazione di Wassermann è positiva, abbiano una speciale labilità come se fosse spostata la proporzione delle varie frazioni globuliniche a vantaggio delle frazioni più labili, o fosse comunque modificato il loro stato colloidale nel senso di una maggiore sensibilità ad agenti flocculanti (Rondoni).

D'altra parte non è escluso che, oltre le modificazioni colloidali del siero, vi siano da considerare delle alterazioni propriamente chimiche: Sachs, per lungo tempo, non è stato contrario ad attribuire valore ai lipoidi del siero, che condizionerebbero peculiari ingranaggi chimici con quelli degli estratti. Dato però che modificazioni puramente quantitative delle frazioni lipoidee non furono dimostrate nei sieri luetici e che, secondo Wolff e Frankenthal, i lipoidi serici sarebbero più o meno legati colle proteine, si è creduto di dare importanza anche alla ripartizione di quelli con le varie quote proteiche, ammettendo che la differenza fra un siero W-positivo ed uno W.-negativo consistesse nel fatto che nel primo la colesterina e i lipoidi fosforati sarebbero più largamente precipitabili insieme colle albumine, mentre nel secondo essi aderirebbero maggiormente alle globuline.

Riferirò poi come altri abbiano pensato sopratutto alla presenza nei sieri luetici di prodotti disintegrativi della molecola proteica, provenienti da tessuti alterati dal parassita e determinanti particolari modificazioni nel siero, sì da imprimergli la proprietà di reagire cogli estratti. In accurate ricerche, Rondoni e Marcialis tendono a vedere l'essenza dell'alterazione serica al di là della modificazione globulinica, chiamando in causa costituenti abnormi che potrebbero rientrare nel gruppo degli aminoacidi e dei polipeptidi. Malho ha osservato che minime quantità di glicocolla, leucina, tirosina, aggiunte a un siero normale, lo trasformano in un siero W. positivo. Questi concetti sono stati confermati da Bachmann, il quale avrebbe potuto rilevare che la prova della ninidrina (Nobel) reagisce tanto più attivamente quanto maggiore risulta la positività della Wassermann. Much egualmente osservò l'apparizione passeggera di una Wassermann positiva nel sangue di coniglio sottoposto a iniezioni endovenose di una soluzione di leucina. Forssmann, trattando sieri W.-positivi con aldeide formica, che, come è noto, combinandosi con l'amino-gruppo, dà luogo alla formazione di gruppi metilenici e quindi provvede all'eliminazione dal siero di tutto l'azoto aminico, è riuscito a modificare in senso positivo il risultato della reazione. Lo stesso sperimentatore, iniettando sotto cute a dei conigli un miscuglio di aminoacidi (tirosina, glicocolla, alanina, acido asparaginico) ottenne, dopo quattro ore e mezzo, un debole risultato positivo della reazione di Wassermann che però non persistette oltre le 24 ore. Soderbergh avrebbe osservato che, dopo 24 ore dalla somministrazione di 15 gr. di tirosina, la reazione di Wassermann può divenire positiva. Recentemente Tonietti, in tutti i casi di sifilide, rinvenne aumentato il valore dell'azoto aminico. Nel sangue di malarici questo A. ha inoltre constatato spesso, durante l'accesso, innalzamenti veramente notevoli del contenuto in aminoacidi, il quale ritornava ai limiti normali e talora anzi al disotto di questi, una volta cessata la febbre. In 3 pazienti, in cui il sangue prelevato in periodo accessuale dava una reazione di Wassermann nettamente positiva, gli aminoacidi erano sensibilmente aumentati; trascorso tale periodo, la reazione di Wassermann, ripetuta, diede risultato negativo, mentre il tenore degli aminoacidi erasi normalizzato. Questi singolari reperti non meravigliano affatto, se si pon mente che, nella

malaria, si possono verificare talora reazioni di Wassermann aspecifiche, aventi perfino la intensità di quelle che si incontrano nei più attivi sieri sifilitici.

Moderne vedute immunitarie tendono a vedere infine nella Wassermann una reazione fra antigene e anticorpi, riesumando così due antiche dottrine: e precisamente o dando importanza alla presenza di anticorpi formati dall'organismo contro i prodotti di disintegrazione dei tessuti luetici, teoria degli autoanticorpi già sostenuta nel 1907 da Weil e Braun, o ammettendo l'originaria concezione di Wassermann, secondo la quale nei sifilitici si avrebbe una vera e propria produzione di anticorpi verso antigeni spirochetici.

Se ora, alla luce di questi dati biologici, ritorniamo a considerare i risultati di alcune delle ricerche eseguite, troviamo subito un dato che viene molto a proposito a ricollegarsi con qualcuna delle dottrine esposte. Intendo riferirmi al contenuto in aminoacidi (il processo di desaminazione degli aminoacidi si compie massimamente nel fegato), riscontrato nel sangue della nostra paziente. Tale quantitativo infatti si dimostrò assai elevato (mmgr. 13,5 %) durante il periodo di malattia, quando la Wassermann risultava intensamente positiva, e si ridusse, fino a cifre normali (mmgr. 5,5 %), a guarigione avvenuta del soggetto, quando anche la sierodiagnosi rispondeva negativamente.

Io non voglio certo sostenere che l'iperaminoacidemia possa spiegare — sic et simpliciter — una Wassermann positiva in un soggetto non luetico; ho accennato soltanto al dato di fatto unicamente perchè mi pare si possa ammettere, col Rondoni, come gli aminoacidi abbiano un'importanza tutt'altro che trascurabile sul sistema emolitico e quindi, in qualche modo, ingranino nel complesso meccanismo della reazione.

Ma oltre alle variazioni del tasso dell'azoto aminico, considerate quale substrato della reazione di Wassermann nei sifilitici, molti altri AA., come è stato brevemente riassunto, hanno dato grande importanza a modificazioni nelle fasi dell'equilibrio colloidale o alla diretta produzione di anticorpi. Nulla vieterebbe quindi di pensare che il distoma fosse in grado di provocare nell'ambiente umorale reazioni simili a quelle indotte dallo spirochete, le quali troverebbero esatta rispondenza in analoghe variazioni della R. W. Tale supposizione potrebbe avere forse un appoggio in ciò che l'antigene, da me usato per la reazione di deviazione del complemento, si mostrò molto affine e di specificità uguale a quella degli antigeni più attivi che vengono messi in opera per la reazione di Wassermann, taluni dei quali, come è noto, si ottengono direttamente da organi contenenti spirocheti in grandissima copia.

Prima di chiudere queste brevi considerazioni, forse conviene accennare al reperto positivo della reazione di Hijmans Van den Bergh, rilevato, una prima volta, al momento dell'accoglimento in Clinica della bambina e dipoi ripetutamente osservato durante il decorso della malattia e infine non più messo in luce, dopo la guarigione del soggetto. È risaputo che durante le malattie del fegato, decorrenti con iperbilirubinemia, si possono talora riscontrare nel siero sostanze che si comportano da fissatrici per la R. W. e che, secondo Lange, sarebbero da identificare, presumibilmente, con gli acidi biliari i quali, accompagnandosi a un aumento di colesterina e di saponi — elementi che possono fungere da antigene nella sierodiagnosi — de-

terminerebbero una condizione in tutto sovrapponibile a quella di una reazione istituita con una dose di estratto eccessivamente forte. Senonchè, per le ricerche eseguite, non fu possibile mettere in rilievo nel sangue della paziente aumenti di sostanze agenti da fissatrici del complemento, quali vengono considerate la colesterina e la lecitina. D'altra parte anche gli acidi biliari non erano da ritenersi aumentati, dappoichè il potere complementare, che, al dire di Lange, si ridurrebbe notevolmente durante l'ipercolacidemia, non diede valori lontani dalle cifre normali.

Di conseguenza il risultato della prova di Hijmans Van den Bergh non appare esauriente per una logica delucidazione del risultato positivo della R. di Wassermann nel caso di distomiasi. Le due ipotesi emesse in precedenza sembrano maggiormente attendibili, per quanto non si debba escludere che, a spiegazione del reperto sierologico, possano entrare in giuoco persino fattori non ancora prospettati per il meccanismo delle sierodiagnosi specifiche. Allo stato attuale delle nostre conoscenze immunologiche, procedere più oltre significherebbe azzardare altre ipotesi meno convincenti di quelle già esposte e non aventi ancora un sufficiente substrato biologico e fisiopatologico. Forse in avvenire, quando le dottrine immunitarie saranno basate su principî più sicuri, nel presente caso e in altri consimili potrà esser fatta luce completa.

RIASSUNTO.

L'A., premessa una rapida rassegna bibliografica sull'argomento, si sofferma a discutere il singolare reperto di una sierodiagnosi di Wassermann positiva in una bambina affetta da distomiasi epatica, nella quale non esistevano segni che facessero sospettare la lue e in cui tale reazione divenne ben presto negativa non appena si pervenne alla guarigione del soggetto.

BIBLIOGRAFIA.

Alexander. Cit. da Facchini, op. cit.
Anau. Sez. Piem. Soc. It. di Ped., 11 marzo 1924.
Arndt. Cit. da Fornara, op. cit.
Bachmann. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd 33, H. 3, 1921.
Bar e Dauney. Cit. da Facchini, op. cit.
Bauer K. Wien. Klin. Woch., 1922, pag. 173.
Blumenthal. Cit. da Facchini, op. cit.
Boas. *Die Wassermannsche Reaktion mit besonderer Berücksichtigung ihrer Klinischen Verwertharkeit*, III Aufl., Kargea, Berlin.
Böhm. Cit. da Facchini, op. cit.
Bory. Bull. Soc. Fr. de Dermat. et de Syphil., n. 9, 1921, pag. 459; Le Progrès Médical, n. 26, 1924, pag. 393.
Bruck, Jacobsthal, Kafka, ecc. *Handbuch der Serodiagnose der Syphilis*. Springer, 1924.
Brünner. Journ. of Immunol., 1928, pag. 83.
Brüning. Arch. f. Kinderheilk., 1927, pag. 6.
Cappelli. Annales de Derm. et de Syphil., 1918-19.
Citron. Cit. da Fornara, op. cit.
Cumming e Smithies. Cit. da Facchini, op. cit.
Di Blasi. Cit. da Facchini, op. cit.
Elias, Neubauer, Porges, Salomon. Wien. Klin. Woch., 1908, pag. 652.
Esch e Wieloch. Cit. da Bruck.
Facchini. *La sierodiagnosi della sifilide*. Ed. Cappelli, Bologna, 1929.

FÖNSS. Cit. da FORNARA, op. cit.
FORNARA. Il Dermosifilografo, a. III, n. 3, 1928.
FORSSMANN. Bioch. Zeitschr., Bd. 148, 1924.
GELLI e GIORDANO. Archivio italiano di Scienze mediche coloniali, fasc. 1, 1930.
GJORCIEVICZ. Cit. da FORNARA.
GRETZ. Zentralbl. f. Bakt. Paras. u. Infektionskrank. Referata, Bd. 95, 1929.
GUTTMANN. Cit. da FACCHINI, op. cit.
HAENDELL e SCHULTZ. Cit. da BOAS.
HANCKEN. Cit. da FACCHINI.
HOFFMANN. Cit. da FORNARA, op. cit
KLOPSTOCK. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 28, 1925.
IZAR. Cit. da FACCHINI, op. cit.
JADASSOHN. Cit. da FORNARA.
LANGE. *Sierodiagnose und Blutchemismus*, 1921.
LEPLANE. Cit. da FORNARA, op. cit.
LEREDDE. Soc. Franç. de Dermat. et de Syph., 8 mars 1923.
MALHO. Cit. da BACHMANN.
MARCIALIS. Arch. per le Scienze biologiche, vol. 4, n. 3-4, 1923.
MARTINOTTI. Cit. da FACCHINI, op. cit.
MASSINI. Ibid.
MASSOL e CALMETTE. *Manuel Technique de Microbiologie et Sérologie*. Masson, Paris, 1925.
MEYER e BONFIGLIO. Cit. da FACCHINI, op. cit.
MICHAELIS e LESSER. Ibid.
MUCH e EICHELBERG. Med. Klinik., 1908, pag. 671.
MUCH. Cit. da FACCHINI
MÜLLER. Cit. da FORNARA, op. cit.
MÜLLER R. *Die Serodiagnose der Syphilis und ihre Bedeutung für Diagnose, Therapie und Prognose*. Urban u. Schwarzenberg, 1913.
OTTOLENGHI. Cit. da FACCHINI, op. cit.
PACCONARO e WEINBERG. Cit. da SERVANTIE
PAPAMARKU. Cit. da FACCHINI.
PLAUT. Cit. da FORNARA.
PLANCHERET. Ibid.
PHOTINOS e MICHAELIDES. Lepra, n. 4, 1912.
PINEDA e ROXAS-PINEDA. Philippine Journ. of Sciences, 1926, pag. 39.
PONTANO. Policlinico, Sez. Medica, 1924, pag. 219.
PACKEMANN a. STEVENS. J. of Immunol., 1927, pag. 13.
REICHER. Cit. da FORNARA, op. cit.
RONDONI. Zeitschrift f. Immunitätsf., Bd. 34, 1922.
RUMPEL. Cit. da FORNARA.
SALOZ. Revue Méd. de la Suisse Romande, n. 10, 1923, pag. 683.
SCHEIDEMANDEL e NEUGEBAUER. Cit da FACCHINI, op. cit.
SCHOTTMÜLLER. Ibid.
SERVANTIE. C. R. Soc. Biol., vol. 81, 1921.
SOBERNHEIM. Cit. da FORNARA, op. cit.
SODERBERGH. Cit. da BRUCH.
SONNTAG. Cit. da FACCHINI, op. cit.
STRICKLER, MUNSON and SIDLIK. The J. A. M. A., 1920, pag. 1448.
STUMER e DREYER. Cit. da FACCHINI, op. cit.
TATARU e JANKU. Zentralblatt f. d. ges. Kinderheilk., 1928, pag. 555.
TILLGREN. Cit. da FACCHINI, op. cit.
TONIETTI. Policlinico, Sez. pratica, 1927, pag. 379.
TÖRÖK e VAS. Cit. da FORNARA, op. cit.
WEIL u. BRAUN. Wien. Klin. Woch., 1909, pag. 372.
WIOLLE et DE SAINT RAT. C. R. Soc. Biol. ,1919, pag. 1033.
WOLFF u. FRANKENTHAL. Krankheitsf., Bd. 1, H. 5, 1925.
WOLSSOHN. Cit. da FORNARA, op. cit

III.

Arcispedale di S. Spirito in Sassia - Roma - Reparto: Sala Genga

Due casi atipici di paraplegia ad inizio apoplettiforme

per il prof. Giovanni Antonelli

Primario medico e docente di Clinica Medica.

Nel vasto campo delle lesioni del nevrasse abbiamo spesso occasione di rilevare quanto schematici e mal sicuri sieno i criteri diagnostici differenziali, che poggiano soprattutto sulla maggiore o minore rapidità con cui si è manifestato un determinato complesso sintomatologico. Generalmente nei nostri orientamenti diagnostici abbiamo forse il torto di valorizzare in eccesso i fattori meccanici che entrano in campo nella produzione di una determinata lesione, e di perdere spesso di vista i fattori di natura dinamica, o funzionale, o biologica, che in alcuni casi rappresentano certo il coefficiente più importante nella genesi dei sintomi. I due casi, che m'accingo ad illustrare brevemente, costituiscono appunto una smentita agli ordinari criteri diagnostici, secondo i quali il brusco apparire di una paraplegia ci richiama alla mente meccanismi di produzione sostanzialmente diversi da quelli che, nei casi stessi, dovrebbero essere chiamati in causa.

Le ipotesi che possono prospettarsi dal punto di vista diagnostico differenziale nei casi di paraplegia ad inizio apoplettiforme sono molteplici. Un tipo di paraplegia brusca può, ad esempio, insorgere nell'isteria, in occasione di un trauma, o di un'emozione, o per meccanismo d'imitazione o di suggestione, specialmente nel sesso femminile. Tale paraplegia può scomparire con la stessa rapidità con la quale è comparsa.

Le paraplegie brusche di origine traumatica, cioè per effetto di fratture o lussazioni della colonna vertebrale, non presentano naturalmente alcuna difficoltà diagnostica. Lo stesso dicasi del rapido meccanismo di produzione della paraplegia, che si può avere nella malattia dei cassoni, cioè negli individui che sono rimasti per un certo tempo nell'aria compressa: tale paralisi è dovuta, come è noto, al brusco sprigionarsi dei gas dal sangue ed alla loro fuoriuscita dai vasi nel parenchima midollare, nonchè alle lesioni midollari che sono conseguenza di emorragie capillari (Bert, Lépine). In conclusione, tale paraplegia è uno degli esempi più tipici delle lesioni di origine vascolare.

Anche nel morbo di Pott, se per lo più l'evoluzione della paraplegia è graduale, in alcuni casi questa può avere un inizio apoplettiforme (Chipault), che dipende o dalla irruzione di un ascesso freddo nel canale rachideo o dal brusco schiacciamento di una vertebra. Maggiore difficoltà diagnostica possono presentare le rapide paraplegie, che si determinano in seguito alla rottura di un ascesso di altra natura o di una ciste idatidea, o di un aneurisma aortico.

Nel corso di malattie infettive emorragiche si può avere un'emorragia intrarachidea o meningea con conseguente paraplegia ad inizio brusco. Michon ha richiamato l'attenzione sopra alcuni casi di emorragia sottoaracnoidea manifestantesi col sintoma subiettivo del così detto « colpo di pugnale rachideo ».

Altra forma di paraplegia ad inizio apoplettiforme si può avere nell'ematomielia traumatica o spontanea. Quest'ultima è rara e si può produrre in seguito a sforzi violenti, specialmente quando preesistevano alterazioni vascolari emorragipare, come nelle gravi emopatie, e nel corso di malattie convulsive (tetano, epilessia, tosse convulsa, ecc.).

Anche nelle differenti varietà di mieliti acute, Hayem, Leyden affermano la possibilità di paraplegia a tipo apoplettiforme, ma ciò non costituisce la regola, essendo tale tipo di paraplegia più caratteristico dell'ematomielia.

Di maggiore interesse clinico sono le paraplegie conseguenti alla meningo-mielite sifilitica, nella quale la paralisi brusca degli arti inferiori dipende generalmente da alterazioni vascolari del midollo a tipo endoarteritico, complicate da trombosi. Il primo dei nostri due casi, pur rientrando nel dominio della sifilide del midollo spinale, rappresenta però un caso relativamente singolare, per quanto riguarda i rapporti fra alterazioni anatomiche e modo di comparsa dei fenomeni clinici, ed offrirà campo ad alcune considerazioni critiche su questo argomento.

Il secondo caso ci dimostra la possibilità di una paraplegia ad inizio apoplettiforme nei tumori del midollo, con meccanismo di produzione eccezionale rispetto ai modi più ordinari coi quali essa insorge.

Caso I. — De A. R., di a. 35, vedovo. Nel 1911 blenorragia; nel 1918 ulcera unica ai genitali, seguita dopo qualche mese da placche mucose del cavo orale, per le quali fu sottoposto a quattro iniezioni intravenose di neosalvarsan, ed a poche iniezioni ipodermiche di calomelano; nel 1920 nuove manifestazioni a carico delle mucose, per le quali furono ripetute delle iniezioni come sopra. Afferma di essere stato sempre bene fino a circa un anno prima del suo ingresso nell'Ospedale. Fin d'allora, ha avvertito dolori intensi ed ostinati lungo gli arti superiori ed inferiori, con prevalenza in questi ultimi. Tali dolori si sono progressivamente accentuati, così da rendergli penosa la deambulazione; però il paziente afferma che la forza muscolare ed i movimenti erano ben conservati: 4 mesi or sono, qualche fenomeno di ambliopia, e d'allora spesso, diplopia; in questi ultimi tempi cefalea intermittente, senza speciale esacerbazione notturna. Due giorni fa, all'una del pomeriggio, *senza avvertire alcun prodromo e senza perdita di coscienza il paziente cadde improvvisamente a terra, incapace del tutto a muovere gli arti inferiori*. Per la durata di 24 ore, ha avuto completa ritenzione di urine; poi ha cominciato ad urinare a goccia a goccia. Entra nel reparto da me diretto il 26-1-25.

L'e. o. fa rilevare: normale stato di nutrizione, sensorio integro, e decubito supino. Apparati circolatorio e respiratorio normali. Nessun rilievo patologico a carico degli organi addominali; nelle urine presenza di albumina.

Sistema nervoso: oculomozione normale; paresi del facciale inferiore sinistro; normale la motilità del velo pendulo e della lingua. Normale la motilità attiva e passiva degli arti superiori. Motilità attiva completamente soppressa negli arti inferiori, che appaiono completamente abbandonati sul piano del letto: sollevati passivamente e poi lasciati, vi ricadono pesantemente; il paziente è incapace di imprimere ad essi sia pure il minimo movimento, tanto nei segmenti distali quanto nei prossimali. La resistenza ai movimenti passivi è diminuita.

Sensibilità generali integre al capo, sul tronco e lungo gli arti superiori. Anestesia tattile, dolorifica e termica a carico dell'arto inferiore sinistro, su tutta la superficie

meno che sul territorio di distribuzione della 1ª e 2ª radice lombare; a carico dell'arto inferiore destro l'anestesia è massima alla gamba e scompare quasi all'estremo distale della coscia.

Pupille disuguali (S > D), reagenti alla luce ed all'accomodazione. Riflessi tendinei e periostei degli arti superiori tutti presenti e vivaci. Rotuleo presente d'ambo i lati, ma a sinistra notevolmente più debole che a destra; achillei presenti. R. addominali superiori, medi e inferiori presenti bilateralmente; cremasterici assenti. Babinski, Oppenheim e Schaeffer presenti bilateralmente.

27-1. Riflessi addominali totalmente aboliti. Scosse nistagmiformi, quando il paziente volge lo sguardo verso sinistra. La pressione della colonna vertebrale nonchè delle doccie paravertebrali è particolarmente dolente all'altezza della 2ª dorsale e della 1ª lombare.

Puntura lombare: liquido limpido a bassa pressione (Nonne-Apelt + + +; albumina 1 ‰; linfociti 284 per mm³).

29-1. L'anestesia tattile e dolorifica è risalita fino al limite di distribuzione della 5ª radice dorsale. Il movimento attivo di flessione del tronco è abolito. Ipotonia dei muscoli addominali; vescica distesa con limite superiore fino all'ombelicale trasversa.

Intanto il paziente va soggetto a quotidiane elevazioni febbrili (fino al massimo di 39°,4), mentre si manifestano note fisiche di congestione pneumonica in entrambi le basi toraciche, con espettorazione sanguigna, dispnea di frequenza, e respiro a tipo prevalentemente toracico superiore.

7-2. Non ostante la scomparsa dei fenomeni pneumonici, permane la febbre, in rapporto ad una vasta escara da decubito sacrale.

14-2. Aboliti i riflessi rotulei ed achillei; presenti i riflessi di difesa nell'arto inferiore sinistro, meno evidenti nel destro.

Durante la degenza, l'infermo è sottoposto a cura antiluetica mediante iniezioni intravenose di neosalvarsan (gr. 3,30 nel periodo di 18 giorni); ciò non ostante la *Wassermann nel sangue risulta intensamente positiva.*

17-2. Il paziente ha un'espressione di ambascia; digrigna i denti; è in preda a subdelirio e tenta di gettarsi dal letto.

20-2. Presenza di altre escare da decubito ai talloni; spiccato varo-equinismo dei piedi con notevole ipotrofia delle masse muscolari, specialmente alle gambe. Respiro frequente, con modico *tirage;* polso ipoteso, dicroto (126).

21-2. *Obitus.*

Autopsia (prof. Nazari): « Vasto decubito sacrale cangrenoso suppurante con scopertura delle ossa. Decubiti con ecchimosi sottocutanee dei talloni. Aderenze pleuriche fibrose laterali. Enfisema polmonare acuto. Modica sclerosi con piccole masse calcificate; caverne nel lobo sup. del polmone destro al di sotto dell'apice, di cui alcune con contenuto purulento denso. Broncopolmonite confluente bilaterale. Trombosi di un ramo dell'arteria polmonare sinistra.

Dura madre normale. Ispessimento a chiazze dell'aracnoide cerebrale e in alcuni punti reticolato. Intensa iperemia cerebrale. Piccolo nodo biancastro duro, liscio, enucleabile, nella sostanza bianca sottocorticale della circonvoluzione temporale inferiore sinistra (relitti fibroso-necrotici di probabile echinococco o cisticerco). Cervello e midollo (sezionato a varie altezze) macroscopicamente normali, salvo una lieve aderenza diffusa fra la dura e l'aracnoide spinale ».

Ho sottoposto all'indagine istologica, coi comuni metodi di colorazione, numerose sezioni del midollo spinale nei differenti tratti; riferisco sommariamente i reperti desunti dalla mia osservazione:

Midollo cervicale: l'aracnoide presenta le fibre ispessite, rigonfie e spesso di aspetto jalino; le sue maglie appaiono ampie e, specie in prossimità delle radici posteriori, contengono abbondanti precipitati albuminosi non che elementi d'infiltrazione parvicellulare. Anche la pia meninge presenta un certo grado di ispessimento e di jalinosi e modica infiltrazione di elementi rotondi. Le radici posteriori sono intensamente vascolarizzate ed infiltrate di elementi rotondi, che dalla periferia penetrano nell'interno dei fasci radicolari; nel loro insieme le fibre radicolari non presentano spiccate alterazioni, eccetto una modica dilatazione delle guaine e rara scomparsa dei cilindrassi. Nelle zone juxtaradicolari si nota intenso turgore dei vasi peri- ed intramidollari, e quivi sono più appariscenti le note d'infiltrazione parvicellulare fra le maglie dell'aracnoide. Intorno alle radici anteriori si vede qualche ramo venoso con evidente infiltrazione peri-

vascolare in forma di manicotto, e costituita in gran parte da elementi rotondi, di aspetto linfoide. Nel setto anteriore, la maggior parte dei vasi sanguigni, arteriosi e venosi, si presentano beanti e più o meno ripieni dei normali elementi del sangue: nessun accenno alla obliterazione trombotica nè apprezzabile ispessimento dell'intima. Solo in prossimità del setto una vena di discreto calibro dimostra una recente formazione di reticolo fibrinoso senza alcun accenno di organizzazione. I manicotti d'infiltrazione perivascolare appaiono più frequenti nei vasi della faccia posteriore, specialmente nelle zone adiacenti alle radici posteriori, e sono costituiti in gran parte da elementi linfoidi e in grado minore da plasmacellule. In alcuni di essi gli elementi cellulari tendono al tipo fusato; fra tali elementi sono più facilmente riconoscibili le plasmacellule. Manifestamente turgidi ed ectasici sono i vasi che penetrano lateralmente lungo i setti intramidollari, che appaiono alquanto ispessiti; intorno ad essi sono evidenti i manicotti d'infiltrazione perivascolare, ma nella più gran parte non appaiono obliterati nè da ispessimento dell'intima nè da processo trombotico; tutt'al più presentano lieve ispessimento e jalinosi dell'intima. Fanno eccezione alcuni rari vasellini di piccolo calibro (o lungo i cordoni laterali o in prossimità del canale ependimale), i quali appaiono occlusi da un processo di trombosi recente, senza inizio di organizzazione. È anche da notare che in prossimità di tali vasi non spiccano maggiormente le alterazioni midollari. Per quanto riguarda queste ultime, esse vanno degradando dalla periferia al centro, e sono maggiormente rilevabili nelle zone juxtaradicolari ed in vicinanza dei setti. Consistono in un aspetto cribrato della sostanza bianca, costituito da lacune irregolamente disseminate (necrosi da colliquazione), nelle quali non sono più riconoscibili le fibre nervose. Nei tratti ove le fibre nervose sono conservate, esse presentano rigonfiamento edematoso delle guaine fino all'estrema distensione e una certa rarefazione o rigonfiamento dei cilindrassi. Non si nota però presenza di vaste zone necrotiche nei differenti cordoni del midollo. In nessun punto, anche dove è più intensa la vascolarizzazione, si rileva la presenza di focolai ematomielici o dei loro relitti. Anche le fibre dei setti, che dalla pia volgono verso la profondità, appaiono rigonfie e dissociate, e spesso spezzettate dall'edema interstiziale Le cellule della glia si presentano parzialmente rigonfie e con rarefazione della cromatina nucleare Nell'interno della sostanza bianca gli elementi d'infiltrazione appaiono disseminati piuttosto che raccolti in accumuli.

La sostanza grigia nel suo insieme si presenta meno alterata; alla periferia di essa si nota qualche sezione di vasellino con recente obliterazione, ma anche qui si rileva l'assenza di vera organizzazione trombotica, non che di alterazioni a tipo endoarteritico; soltanto i capillari e le arteriole presentano l'endotelio di rivestimento interno alquanto rigonfio. Anche nella sostanza grigia gli elementi d'infiltrazione sono sparsi e disseminati, e non raccolti in accumuli veri e propri. I fenomeni di più intensa congestione si hanno a carico della zona che circonda le corna posteriori. Nelle corna anteriori le cellule nervose sono abbastanza bene conservate, salvo parziali alterazioni consistenti in atrofia o necrosi, scomparsa del nucleo, degenerazione vacuolare, tigrolisi, parziale o totale degenerazione pigmentaria, scomparsa dei prolungamenti. Tali alterazioni sono più evidenti nelle cellule delle corna posteriori.

Midollo dorsale medio. — Più evidenti che nelle sezioni del midollo cervicale sono l'ispessimento, la jalinosi e l'infiltrazione a carico delle meningi, specialmente nelle zone radicolari posteriori; più spiccato l'ispessimento dei setti, che appaiono fortemente infiltrati di elementi giovani. Particolarmente ispessito e congesto appare il setto spinale anteriore. Nella faccia posteriore si notano forte ispessimento a tipo produttivo della pia meninge, costituito da elementi giovani, fusati, e da densi fasci di fibre connettivali, che presentano zone di aspetto jalino, e propaggini di connettivo neoformato che invadono la sostanza bianca. Si rileva anche la presenza di un nodulo fibroso, con accumuli di pigmento ematico al centro, in prossimità del setto anteriore, e qualche altro nodulo infarcito di elementi rotondi e fusati intorno ad una delle regioni laterali del midollo. Le arterie e vene del gruppo spinale anteriore appaiono fortemente ectasiche; nessuna di esse presenta stenosi od occlusione trombotica. Gli altri vasi, e specialmente quelli che attorniano le radici posteriori, presentano modico ispessimento della parete e intensa infiltrazione perivascolare. I manicotti d'infiltrazione si seguono spesso fino nella profondità del midollo. Qualche vasellino di minimo calibro a ridosso della pia appare completamente obliterato da un trombo già organizzato. La sostanza bianca è intensamente congesta. Quasi tutti i vasellini decorrenti in profondità hanno la pa-

rete circondata da elementi di infiltrazione; qualcuno presenta note di recente trombosi. Si rileva uno straordinario sviluppo di vasi ectasici nello spessore della sostanza grigia, e la presenza di vene turgide al centro di essa. Fra il corno laterale e il posteriore di un lato, si nota un piccolo focolaio di suffusione ematica recente, con malacia della corrispondente zona di tessuto nervoso. Lungo il corno anteriore destro si notano focolai d'infiltrazione di elementi giovani; in uno di essi è evidente l'accumulo degli elementi intorno ai vasellini sanguigni a parete ispessita. Più evidente che nelle sezioni cervicali è l'aspetto lacunare degli strati periferici del midollo, specialmente a carico dei cordoni anteriori e laterali, ove si approfonda alquanto, e nelle zone radicolari. L'aspetto lacunare prevale, in profondità, da uno dei lati. La rarefazione delle fibre nervose è espressa al massimo grado in una zona sottostante a qualche tratto dove è più spiccato l'ispessimento della pia meninge, specie nella faccia posteriore. A carico della sostanza grigia, le alterazioni delle cellule nervose sono più spiccate che nelle sezioni cervicali, specialmente negli strati più profondi delle corna anteriori, laterali e posteriori, con un maggior grado di atrofia e rarefazione; nelle corna laterali si nota più intensa infiltrazione di elementi giovani, in forma disseminata.

Midollo lombare. — Sono espresse in minor grado che nel midollo dorsale le alterazioni meningee; il processo infiltrativo è più recente, meno intensa la congestione peri- ed intramidollare, più tenue l'ispessimento dei setti, minime sono le note di rarefazione delle fibre nervose e di formazioni lacunari a carico delle zone marginali, e minime le alterazioni a carico delle cellule nervose. Anche l'infiltrazione perivascolare è più scarsa, non ostante che i vasi presentino talvolta ispessimento e jalinosi della parete. Non vi sono alterazioni a tipo trombotico, eccetto in alcuni vasellini intramidollari di piccolo calibro con incipiente trombosi. Scarse alterazioni si rilevano a carico delle cellule nervose. In complesso la struttura del midollo è ben conservata.

Epicrisi. — Ritengo superfluo, rispetto allo scopo di questo mio lavoro, discutere dal punto di vista clinico ed anatomo-patologico le ragioni per le quali nel caso riferito dobbiamo ammettere un processo di meningo-mielite sifilitica diffusa, e prevalente nel tratto dorsale. Le notizie anamnestiche, il decorso della forma morbosa, i caratteri del liquor, la netta positività della R. di Wassermann nel sangue, sono dati che ci consentono di affermare la natura luetica delle lesioni che hanno determinato il grave quadro morboso. Contro la diagnosi non costituisce valida argomentazione la non esistenza di quelle che sono ritenute le note istologiche caratteristiche della lue (alterazioni a tipo prevalentemente endoarteritico, produzioni gommose, ecc.). E' noto che la lues può determinare nel sistema nervoso centrale alterazioni infiammatorie comuni senza caratteri di vera e propria specificità. D'altra parte se non dessimo importanza alla lues come elemento eziologico della meningo-mielite in questo caso, ci sarebbe ben difficile invocare altri elementi causali, a cui mancherebbero solidi punti di appoggio tanto dal lato anamnestico quanto da quello obbiettivo. Ciò però che nel caso riferito costituisce per mio conto l'elemento più importante dal punto di vista anatomico e clinico è la mancanza di quelle spiccate alterazioni vascolari a tipo obliterante che gli autori invocano come processo fondamentale nel meccanismo di produzione della paraplegia nei casi di meningo-mielite luetica (Dejerine). Quest'autore ha dato tale importanza alle lesioni a tipo endoarteritico, che con esse spiega sia i disturbi funzionali passeggeri della fase iniziale, che tradurrebbero clinicamente l'insufficienza dell'irrorazione midollare (« claudicazione intermittente del midollo spinale »), sia quelli definitivi, dovuti alla completa obliterazione dei vasi arteriosi. Anche Oppenheim ritiene che nella meningo-mielite sifilitica le lesioni dei vasi abbiano importanza essenziale, e ch'esse in alcuni casi sieno il punto di

partenza di tutta la malattia (Raymond, Lamy, Semaus, Rosin). Secondo Greiff sono anche importanti le alterazioni a tipo di flebite obliterante.

Nel nostro caso, stando a questi criteri oramai ritenuti classici, avremmo dovuto con tanto maggior propensione invocare cospicue alterazioni vascolari a tipo obliterante oppure un focolaio emorragico intra- od extra-midollare, in quanto che la paraplegia, pur essendo stata preceduta da fenomeni dolorosi per il periodo di circa un anno, si è tuttavia stabilita in modo del tutto brusco, cioè *a tipo apoplettiforme*. Eppure, fin dalla prima osservazione, discutendo il caso clinico con i sanitari addetti al mio reparto, ho subito enunciato la difficoltà di conciliare con una trombosi arteriosa la totale paraplegia, considerando che la lesione di entrambi i cordoni laterali, o per lo meno di entrambi i fasci piramidali crociati non sarebbe stata possibile che con una alterazione vascolare che avesse contemporaneamente condotto all'obliterazione dei vasi arteriosi (vaso-corona) da entrambi i lati del midollo, il che costituiva un'ipotesi molto artificiosa. Un vasto focolaio ematomielico rappresentava un'eventualità notevolmente più rara e, in ogni modo, non conciliabile con la sintomatologia, per il nessun accenno alla dissociazione delle sensibilità. Già dunque *intra vitam* posi la diagnosi di meningo-mielite sifilitica, cioè di un processo infiammatorio iniziato nelle meningi, con il che si spiegava il lungo periodo caratterizzato principalmente dai fenomeni dolorosi e successivamente propagato al midollo lungo i setti ed i vasi sanguigni, processo che doveva prevalere, quanto ad intensità, nel tratto dorsale, per spiegare la sintomatologia. L'esame istologico ha pienamente confermato tale concetto diagnostico.

Ma la singolarità del caso consiste soprattutto nella difficoltà di spiegare con le alterazioni su riferite il manifestarsi improvviso della paraplegia. Nelle numerose sezioni del midollo spinale, fatte a differenti altezze, tanto macroscopicamente quanto istologicamente, non abbiamo rilevato relitti di vaste malacie del midollo, tali che potessero da sole spiegare la soppressione delle funzioni motorie e sensitive, a tipo trasverso totale o subtotale. Invece si trattava di alterazioni di carattere infiammatorio a carico delle meningi (leptomeningite produttiva prevalente alla faccia posteriore e nelle zone radicolari), che si propagavano nell'interno del midollo lungo i setti ed i vasi sanguigni, con uno stato di edema e rarefazione delle fibre nervose prevalenti alla periferia del midollo e nel tratto dorsale, e con infiltrazione di elementi giovani, disposti per lo più a manicotto intorno ai vasi sanguigni, i quali apparivano non obliterati nè stenotici, ma per lo più ectasici, tanto alla periferia quanto nella profondità del midollo. Le alterazioni parenchimali e perivascolari non avevano una prevalente localizzazione in questo o quel cordone del midollo, nè in alcun segmento del midollo avevano esclusiva espressione anatomica. Ho osservato qua e là qualche nota di trombosi, ma si trattava di vasellini di minimo calibro, non tali cioè da vulnerare in seguito alla loro obliterazione la vitalità di notevoli tratti del midollo, e per lo più senza accenni di organizzazione, il che deponeva per la loro recente formazione, e perciò non in rapporto causale con la grave fenomenologia clinica, che si era stabilita circa un mese prima dell'obitus. Il nostro reperto conferma il concetto di Baumgarten, Rumpf, Lancereaux, che dànno importanza alla periarterite quale nota predominante nella meningo-mielite sifilitica, mentre secondo Heubner la lesione vascolare iniziale è rappresentata dalle alterazioni a tipo endoarteritico e secondo Koster dalla mesoarterite.

La difficoltà di spiegare con le lesioni vascolari la sindrome della paraplegia brusca si accresce se consideriamo che, non ostante che le arterie del midollo sieno terminali, quelle che irrorano la sostanza bianca (che nel caso nostro avrebbero dovuto essere obliterate da entrambi i lati del midollo) provengono dalla rete vascolare della pia, i cui vasi sono intercomunicanti. Per spiegare la brusca soppressione delle funzioni di moto e di senso del midollo spinale, non escludiamo che le alterazioni vascolari descritte, principalmente a tipo periarteritico, abbiano qualche importanza nel determinismo della fenomenologia clinica, soprattutto nel senso di creare una minorata attività circolatoria, e conseguentemente un particolare stato di vulnerabilità o un certo grado di meiopragia funzionale del midollo, per cui può bastare anche una lieve accentuazione del perturbamento circolatorio o dell'intensità della flogosi per determinare, mediante l'edema del tessuto midollare, o l'azione delle tossine sugli elementi nervosi od altre alterazioni nutritive, una *brusca inibizione* delle funzioni midollari e, ad esempio, come nel caso nostro, una paraplegia apoplettiforme. Il caso stesso dimostra dunque che le alterazioni vascolari non sempre costituiscono l'elemento istologico e patogenetico predominante nel determinismo della paraplegia ad inizio brusco, ma in alcuni casi rappresentano soltanto uno dei molteplici elementi, sia pure fra i più importanti, al cui complesso (flogosi, alterazioni parenchimali, azione delle tossine od altri speciali perturbamenti nutritivi del midollo) è dovuta la brusca insorgenza della paraplegia. L'anatomismo clinico, e cioè il bisogno di spiegare le alterazioni funzionali del sistema nervoso con lesioni anatomicamente ben definite nei singoli distretti del neurasse, ai quali vengono riconosciute distinte funzioni, ed il critèrio secondo il quale si valorizzano al massimo grado gli elementi meccanici nella produzione delle lesioni stesse, debbono cedere il passo ai criteri, secondo i quali si ravvisa l'origine di molti disturbi nei *perturbamenti dinamici o funzionali*, pei quali spesso si rileva uno stridente contrasto fra l'entità della lesione anatomica e quella delle alterazioni o della soppressione vera e propria delle funzioni.

Caso II. — D. F., di a. 49; bevitore e fumatore. Nulla nel gentilizio; si è coniugato a 29 anni; la moglie non ebbe aborti; un figlio gode buona salute; a 35 anni contrasse 2 ulceri ai genitali, che guarirono spontaneamente. Sei anni fa malaria, recidivata per circa 2 anni. La presente malattia risale ad 8 giorni fa, quando il paziente, strada facendo, *si sentì improvvisamente mancare le gambe, e cadde a terra, senza perdere la coscienza.* Aiutato da un amico, potè rialzarsi e raggiungere la propria abitazione, avvertendo impaccio alla deambulazione. *Il mattino seguente camminò abbastanza bene,* avvertendo soltanto parestesie all'arto inf. destro. Da 3 giorni la debolezza agli arti inferiori si è riaffacciata, accentuandosi sempre più; l'infermo ha anche avvertito parestesie alle coscie ed alle regioni plantari, e nell'atto di distendere gli arti inferiori, senso di crampo, per il quale li mette in flessione; ha avvertito anche dolori alle regioni lombari. *Ieri mattina è caduto improvvisamente per la seconda volta.* Dopo la caduta, mediante aiuto si è rialzato ed ha potuto camminare stentatamente; minzioni normali. Entra nel reparto da me diretto il 2-6-27.

E. O. Condizioni generali buone; sensorio integro; decubito indifferente; nutrizione discreta. Facies congesta; polso uguale, ritmico, a media pressione.

Apparato respiratorio normale. Cuore debordante un dito a destra dello sterno; modico ampliamento della ipofonesi sopracardiaca; lieve rumore sistolico su tutti i focolai. Addome indolente, normale per forma e volume. Fegato debordante circa due dita dall'arco; milza palpabile all'arco, con limite superiore al 7° spazio.

Sistema nervoso: Scosse nistagmiformi accentuate nelle posizioni laterali estreme dei bulbi oculari; pupille uguali, di normale ampiezza, reagenti alla luce ed all'accomodazione. Nulla a carico dei facciali e degli altri nervi cranici.

Normale la motilità attiva e passiva degli arti superiori.

A carico degli arti inferiori: notevole limitazione dei movimenti attivi ed ipertonia estensoria di entrambi, più accentuata a destra. Leggero atteggiamento equino dei piedi. Notevole diminuzione della forza muscolare in ambedue gli arti. Brusche contrazioni involontarie flessorie si rilevano, ora da un lato, ora da entrambi, per effetto di qualsiasi stimolo cutaneo. Modica atassia dinamica, un poco più spiccata a sinistra.

Riflessi profondi degli arti superiori pronti bilateralmente. Patellari ed achillei pronti ed alquanto vivaci d'ambo i lati; assente il clono della rotula; accennato il clono del piede a sinistra. Babinski presente da entrambi i lati, con dispiegamento a ventaglio delle dita del piede. Oppenheim presente bilateralmente; talora è provocabile anche il rifesso di Schaeffer. Riflessi addominali e cremasterici assenti.

Notevole diminuzione delle sensibilità superficiali dalla linea ombelicale in giù. Posteriormente il limite dell'ipoestesia corrisponde all'altezza della 3ª vertebra lombare. Al di sopra di detto limite esiste una zona d'iperestesia dell'altezza di 2-3 dita. Sensibilità profonde inalterate.

A carico della colonna vertebrale non si nota alcuna visibile deformazione; alla percussione delle apofisi spinose, si provoca lieve dolorabilità nel tratto lombare.

Andatura atassico-spastica.

Urine normali. *R. di Wassermann nel sangue*: +++.

Puntura lombare: il liquor fuoriesce a gocce ravvicinate (reazione di Nonne-Apelt positiva; R. di Pandy positiva; albumina 0,35 ‰; linfocitosi modica; R. di Wassermann: +++).

Durante la degenza, rare lievissime elevazioni febbrili.

Si pratica una cura antiluetica a base di preparati mercuriali e jodici.

15-6: La deambulazione è meno stentata. In seguito si pratica una serie di iniezioni intravenose di neosalvarsan (complessivamente gr. 4,80 dal 28-6 al 4-8). Nel frattempo l'infermo avverte spesso senso di crampo; non è capace di deambulare da solo; l'andatura è lenta, stentata e conserva un tipo nettamente spastico; si constata aumento della resistenza ai movimenti passivi; frequente stato di contrattura a carico dei muscoli delle coscie e delle gambe. In seguito si pratica una serie di iniezioni di un preparato bismutico.

4-9: Intenso stato spastico degli arti inferiori; clono della rotula, che cessa per lo spasmo estensorio dell'arto.

Dal 18-9 all'1-10 si ha dapprima ritenzione e successivamente incontinenza di urine. Altra breve cura mercuriale. Insorge uno stato febbrile a tipo continuo-remittente e talvolta intermittente, che si protrae fino all'obitus (2-1-28), insieme con la comparsa di decubiti ad evoluzione progressiva nella regione sacrale.

Diagnosi anatomica: (Prof. Nazari): « Marasma. Estesi decubiti necrotici sacrali. Arti inferiori in flessione, edematosi. Osteosclerosi del cranio. Tumore dell'8ª vertebra dorsale comprimente il midollo spinale; colorazione giallastra dei cordoni di Goll del midollo dorsale superiore. Lievi aderenze pleuriche fibrose discrete. Enfisema polmonare. Nodo tubercolare caseoso nel lobo superiore del polmone destro. Atrofia del cuore. Fegato da stasi atrofico; milza atrofica. Tumore maligno encefaloide emorragico nelle glandole mesenteriche in corrispondenza dell'angolo splenico del colon, in connessione col pancreas e col rene sinistro. Metastasi infiltrative corticali e parzialmente midollari in ambedue i reni, specie il sinistro. Midollo osseo dell'omero giallo, *in toto* ».

L'esame istologico della massa neoplastica a carico delle glandole meseraiche mi ha fatto rilevare il seguente reperto: « La struttura glandolare, salvo in alcuni rari tratti, è sostituita da un tessuto patologico ricco di elementi cellulari, in gran parte di media grandezza, quanto quella dei comuni elementi linfoidi, in parte più voluminosi, aventi un nucleo per lo più regolare, rotondo, meno frequentemente ovalare o poligonale, con cromatina disposta a maglie rade, ed a contorni netti. Qua e là si vedono elementi cellulari notevolmente più voluminosi e talvolta giganti, di forma poligonale, globosa od ovalare, per lo più isolati, a protoplasma intensamente colorato. Fra gli elementi di media grandezza ve ne hanno alcuni con nucleo a cromatina densa e di aspetto picnotico. Si vedono non rare grosse cellule a doppio nucleo, ed altre a più nuclei od a nucleo polimorfo; l'aspetto linfocitico puro è raro, perchè nella maggior parte degli

elementi l'ampiezza del protoplasma eccede più o meno notevolmente quella del nucleo, che rimane per lo più in posizione eccentrica. Si notano rare figure cariocinetiche. In alcuni elementi il protoplasma presenta aspetto vescicoloso.

Lo stroma è costituito da un tessuto a struttura fibrillare, che si insinua irregolarmente fra gli elementi cellulari, e che soltanto in alcuni tratti ricorda la normale struttura del tessuto linfadenoide. In qualche zona è riconoscibile l'aspetto follicolare della porzione corticale della glandola, ma gli accumuli follicolari appaiono straordinariamente iperplastici e intensamente vascolarizzati, e ricchi di elementi cellulari, in maggioranza rotondi, in minor quantità di aspetto poligonale, ovalare o globoso. È evidente nei setti dello stroma glandolare la tendenza ad essere invasi dagli elementi neoformati sotto forma di cordoni cellulari decorrenti lungo i vasi e le lacune linfatiche. Tanto i setti quanto il tessuto parenchimale appaiono riccamente vascolarizzati, e presentano numerose lacune sanguigne, la cui parete è rivestita di endotelio; qua e là si notano anche piccoli focolai di infiltrazione ematica, dissociante gli elementi parenchimali. Tali focolai prevalgono intorno alle vene di maggior calibro, in alcune delle quali è riconoscibile la discontinuità della parete, che ha dato luogo all'inondazione degli elementi sanguigni nel parenchima circostante. In alcune zone la ricchezza dei vasi sanguigni, specialmente venosi, non che dei capillari è tale da conferire al tessuto un evidente aspetto angio-sarcomatoso. In alcuni tratti il connettivo presenta una disposizione a tipo alveolare. È anche evidente la tendenza degli elementi cellulari a superare la barriera capsulare per invadere il tessuto circostante. In conclusione, si tratta di un *linfosarcoma a cellule prevalentemente rotonde e in parte polimorfe riccamente vascolarizzato*.

L'esame istologico di alcune delle metastasi fa rilevare la stessa struttura fondamentale ».

Epicrisi. — L'inizio brusco, quasi fulmineo della paraplegia, non preannunciato da alcun particolare *deficit* della motilità o della sensibilità a carico degli arti inferiori, ed il successivo alternarsi della ripresa della funzione motoria con la nuova brusca perdita del movimento, erano elementi clinici suggestivi per suscitare il sospetto di alterazioni vascolari del midollo spinale, specialmente di origine luetica, cioè di quelle lesioni con le quali Dejerine spiega la così detta « claudicazione intermittente del midollo spinale ». Il sospetto clinico sembrava successivamente avvalorato dalla positività della Wassermann nel sangue e nel liquor non che di altre reazioni che hanno un certo valore semeiologico per la diagnosi di sifilide del midollo spinale, ed anche dal successivo decorso. Nè potevano costituire una valida obbiezione il non conseguito miglioramento ed anzi il peggioramento constatato non ostante la terapia specifica, perchè l'esperienza dimostra come non sieno rari i casi di lues del sistema nervoso centrale resistenti alle cure specifiche e talvolta aggravantisi fino all'obitus. Tale sospetto clinico fu però con nostra sorpresa smentito, quando il prof. Nazari, aperto lo speco vertebrale ed asportato il midollo spinale con i suoi involucri meningei, rilevò sulla faccia posteriore del corpo dell'8ª vertebra dorsale una piccola tumefazione, che la sua vasta esperienza anatomo-patologica gli permise subito di ritenere di natura neoplastica e con la maggiore probabilità conseguente a metastasi. Tale tumefazione comprimeva appena il midollo spinale, tanto che quest'ultimo appariva macroscopicamente compatto e di normale architettura, salvo che per l'aspetto degenerativo dei fasci di Goll. La diagnosi del prof. Nazari ebbe la sua conferma nel successivo rilievo della voluminosa massa di aspetto manifestamente neoplastico a carico delle glandole mesenteriche, in corrispondenza dell'angolo splenico del colon, con aderenze e diffusione negli organi vicini, che *intra vitam* non aveva dato luogo a nessun sintoma clinico di notevole rilievo, massa neoplastica di cui ho

descritto la struttura nell'esame istologico sopra riferito. Ciò che è più degno d'interesse in questo caso è il fatto che, mentre l'inizio, il decorso e le prove di laboratorio deponevano con molta verosimiglianza per la diagnosi di una lesione sifilitica del midollo spinale, il reperto anatomico dimostrò invece un nodo neoplastico extramidollare, che aveva dato come prima manifestazione clinica la comparsa di una paraplegia apoplettiforme. Con ciò naturalmente non si esclude che il paziente, affetto dal neoplasma sopra descritto, fosse anche un luetico; siamo anzi propensi ad ammettere la concomitanza di tale processo morboso, sia per la positività della R. di Wassermann e di altre reazioni, sia per l'aspetto degenerativo dei fasci di Goll, messi in evidenza già dall'esame macroscopico.

Il nostro caso, per quanto riguarda l'associazione della lues con un processo neoplastico, presenta una certa analogia con un'osservazione affatto eccezionale riferita da Sottas; si trattava di una malata luetica, che dopo aver presentato, per parecchi mesi una paraplegia completa con atrofia muscolare, ecc., venne a morte, e all'autopsia fu trovata affetta da un sarcoma sviluppato sulle lamine vertebrali e comprimente il midollo nella parte media del tratto dorsale. Schupfer, nella sua relazione sui tumori del midollo spinale, cita anche un'osservazione di tumore del midollo, che aveva dato la R. W. positiva, ed era stato quindi interpretato come un caso di meningo-mielite luetica, salvo nel periodo ultimo.

Ripeto che l'eccezionalità del nostro caso consiste soprattutto nell'inizio brusco della paraplegia, non preceduta da prodromi, il che non si accorda con i tipi clinici più abituali nel decorso dei tumori extramidollari, nei quali la paraplegia si svolge gradualmente ed è per lo più preannunciata da fenomeni dolorosi a tipo radicolare. Della brusca soppressione delle funzioni midollari in questo caso non è affatto possibile dare una spiegazione meccanica: il grado della compressione extrameningea da parte della piccola tumefazione neoplastica doveva essere così lieve da non potere esercitare alcuna azione di schiacciamento vero e proprio del midollo, e la poca entità della metastasi era tale da non indurre alcuna deformazione della colonna vertebrale. Nè si può invocare quale causa determinante dell'improvvisa soppressione della motilità un'eventuale emorragia nello spessore della metastasi vertebrale, in quanto che quest'ultima non presentava all'esame anatomico segni di un'infiltrazione ematica che avesse potuto provocare una spiccata e brusca compressione epidurale. Non può nemmeno pensarsi all'esistenza di focolai ematomielici od a lesione malacica del midollo, esclusi dall'esame anatomico, praticato a varie altezze del midollo, e particolarmente nel tratto corrispondente al livello della metastasi. Gli elementi di natura meccanica possono rappresentare la spiegazione più soddisfacente della sindrome, quando è possibile stabilire un certo rapporto proporzionale fra il volume della neoformazione e l'entità delle lesioni midollari, e quando la sintomatologia si svolge con una certa gradualità. Ad esempio, Oppenheim riferisce l'osservazione di un caso che cominciò con dolori alla schiena ed all'addome; dopo alcune settimane comparve una paraplegia con disturbi della sensibilità e della minzione, senza che si potesse scoprire ancora la benchè minima deformazione della colonna vertebrale. Siccome il paziente aveva contratto in passato la sifilide, l'autore diagnosticò una forma di sifilide spinale ed iniziò anche una cura specifica. Dopo vari mesi

si formò una cifosi dorsale inferiore e si diagnosticò un sarcoma, che, partito probabilmente dalle glandole retroperitoneali, si era continuato fino alla colonna vertebrale, usurando le vertebre ed esercitando infine una compressione sul midollo per un vasto tratto. In questo caso il decorso e la sintomatologia sono in gran parte chiaramente spiegabili con ragioni puramente meccaniche. Ma il caso nostro non è suscettibile di tale spiegazione nè per lo scarso sviluppo della metastasi, nè per l'assenza di qualsiasi deformazione vertebrale, nè infine, ciò che è più eccezionale, per l'inizio apoplettiforme della paraplegia.

A proposito della sproporzione fra l'entità anatomica della lesione e le alterazioni funzionali in alcuni casi, anche Cesa Bianchi ha riferito il caso di un piccolo endotelioma a carattere psammomatoso, a ridosso del midollo, che nel corso di pochi mesi, non ostante la sua picoolezza, aveva determinato una grave sindrome mielitica. Egli ricorda che si è distinta una resistenza meccanica da una resistenza funzionale o biologica del midollo spinale, e che ciò permette di spiegare anche i casi che decorrono con sintomi di lieve entità, non ostante che la compressione o la deformazione del midollo sia grave: in tali casi il midollo oppone una notevole resistenza funzionale.

Lesbros ritiene che l'irregolarità dell'evoluzione dei sintomi in rapporto alla compressione esercitata dai tumori sul midollo sia cagionata da modificazioni di ordine vascolare: ischemia semplice o rammollimenti. A me sembra più logico spiegare la varietà dei quadri, almeno in alcuni casi, non tanto con ragioni di ordine meccanico o vascolare, quanto con fenomeni di *deficit* funzionale spesso sproporzionati alla poca entità della lesione che è causa di compressione, dovuti a ragioni di natura essenzialmente dinamica, forse coadiuvate dagli squilibri circolatorî e dagli effetti che questi ultimi producono sullo stato di nutrizione e sulla funzionalità del midollo o da altri elementi che ci sfuggono, ma che debbono ritenersi di natura funzionale. Tale meccanismo ritengo debba essere invocato nel nostro caso.

Concludendo, il caso da me riferito è interessante da diversi punti di vista: 1) perchè ha fatto interpretare come conseguenza di una meningo-mielite luetica una sindrome midollare, che era invece dovuta alla compressione del midollo da parte di un nodo neoplastico metastatico di una delle vertebre in soggetto luetico, nel quale il neoplasma primitivo non aveva dato luogo a sintomi clinicamente appariscenti; 2) per la sproporzione evidente fra la gravità delle alterazioni funzionali del midollo e lo scarso sviluppo del tumore comprimente il midollo; 3) per la rara fenomenologia clinica, consistente in una paraplegia a manifestazioni apoplettiformi, non preceduta da prodromi, e tale da suscitare facilmente, trattandosi di un soggetto luetico, ed anche per il successivo decorso, il sospetto diagnostico di una lesione midollare di natura luetica a forma prevalentemente vascolare.

Tanto la prima quanto la seconda osservazione clinica, quantunque si riferiscano a due processi di differente natura, hanno in comune un elemento molto importante, che ha costituito lo scopo precipuo di questa mia pubblicazione, e cioè il rappresentare essi *due casi di eccezione rispetto all'abituale orientamento clinico, secondo il quale, di fronte alla comparsa di una paraplegia brusca o apoplettiforme siamo condotti a sospettare come la più probabile una lesione vascolare specialmente di natura luetica.* Ciò sugge-

risce una maggior prudenza nell'enunciazione diagnostica di tali lesioni, alla quale si deve giungere solo dopo aver vagliato tutte quelle ipotesi che possono, anche se si riferiscono a quadri clinici di eccezione, spiegare la sindrome morbosa con un meccanismo non tanto anatomico quanto essenzialmente dinamico e funzionale.

RIASSUNTO.

L'A., dopo aver passato in rapida rassegna i principali meccanismi e le ordinarie lesioni capaci di cagionare una brusca insorgenza della paraplegia, riferisce due osservazioni cliniche che costituiscono eccezioni rispetto all'abituale orientamento diagnostico, secondo il quale il manifestarsi di una paraplegia apoplettiforme suggerisce in via di massima probabilità l'esistenza di lesioni di ordine vascolare a carico del midollo spinale.

Il primo caso si riferisce ad un paziente luetico colpito da paraplegia brusca, nel quale l'esame anatomo-patologico ed istologico mise in evidenza lesioni midollari da interpretarsi non come conseguenti a spiccate alterazioni a tipo endoarteritico, ma invece ad un processo di meningo-mielite luetica con scarse ed insignificanti lesioni endovascolari e massime alterazioni perivascolari. Le constatazioni anatomiche confermarono in tal caso le deduzioni diagnostiche formulate *intra vitam*.

Il secondo caso si riferisce ad un altro soggetto luetico nel quale la paraplegia ad inizio apoplettiforme, interpretata clinicamente come dovuta ad un processo di meningo-mielite luetica, comparve in conseguenza di un tumore metastatico del corpo dell'8ª vertebra dorsale, proveniente da un linfosarcoma delle glandole mesenteriche, in corrispondenza dell'angolo sinistro del colon, sfuggito alla diagnosi *intra vitam*, ed esercitante una lievissima compressione sul midollo spinale, tale cioè da non spiegare meccanicamente la genesi della paraplegia.

Roma, 8 novembre 1930.

BIBLIOGRAFIA.

CESA BIANCHI. Policlinico, Sez. Pratica, 1928, p. 2217.

DEJERINE. *Sémiologie des affections du système nerveux*. Masson et Cie., Paris, 1914.

DEJERINE et THOMAS. *Syphilis médullaire*. Traité de Méd. et de Thér. GILBERT et THOINOT, vol. XXXIV.

LESBROS A. *La résistance de la moelle aux compressions par tumeur*. Presse Méd., 1928, p. 1338.

MARIE P. et LÉRI A. *Paraplégie*. Traité de Méd. et de Thér. GILBERT et THOINOT, vol. XXXI: *Sémiologie nerveuse*.

MICHON P. *Le coup de poignard rachidien (symptôme initial de certaines hémorragies sous-arachnoïdiennes* ». Presse Méd., 1928, p. 964.

OPPENHEIM H. *Trattato delle malattie nervose*, vol I.

SCHUPFER F. *I tumori del midollo spinale*. Relazione al XXXIV Congresso della Soc. Ital. di Medicina interna, 1928.

IV.

Ospedale Civile di Ivrea - Sezione Medica - Dir.: Dott. V. Debenedetti.
Gabinetto Radiologico - Dir.: Prof. A. Salotti.

Considerazioni clinico-radiologiche su alcuni casi di osteoartriti blenorragiche.

Dott. G. V. Brizio e Dott. T. Torreri.

Tra le manifestazioni d'infezione blenorragica generalizzata figurano in primo luogo le localizzazioni articolari che, non infrequenti durante il decorso acuto della blenorragia, possono manifestarsi anche tardivamente, anche dopo diecine di anni, quando ogni fenomeno infiammatorio nel primitivo luogo d'ingresso si ritiene spento definitivamente. Se pure alcuni negano qualche rapporto tra infezione gonococcica e fenomeni osteo-articolari ad insorgenza tardiva, è indubitato che esiste un gruppo di alterazioni ossee così tipico, come postumo d'infezione blenorragica, segnatamente le esostosi calcaneali, da non lasciare perplessi sull'indubbio rapporto di causa ad effetto. Tra i primi autori che in modo abbastanza esauriente si occuparono di queste lesioni articolari, ricordiamo Swediam, Chrétien, Theophile, Selle nel 1781; qualche anno dopo B. Brodie in Inghilterra.

Tacendo il nome di molti altri che tentarono anche di dare delle classificazioni si giunge ad un periodo in cui l'osservazione e le considerazioni in proposito vengono avvalorate da ricerche batteriologiche sperimentali, in seguito alla scoperta del gonococco (Neisser 1879) il quale oltre che nel pus uretrale venne trovato nel 1883 per la prima volta nel liquido articolare da Pétrone e poscia da Kammerer nel 1884, da Horteloup e Bousquet nel 1885, da Hall Smirnof ed altri nel 1886. A questi reperti positivi se ne contrapposero altri negativi e non mancarono i dubbi sull'identità dei cocchi riscontrati con quelli del Neisser. Sperimentalmente con inoculazioni fu possibile riprodurre un'infezione articolare (Bordoni Uffreduzzi) e nel sangue fu isolato il microrganismo in alcuni casi di poliartrite blenorragica. Col perfezionarsi della tecnica batteriologica le positività del reperto del liquido articolare divenne sempre maggiore, fino al 70-80 per cento dei casi. (Baer, Weiss, Cole, Debrée e Paraf): inoltre il sussidio Roentgen segnò un altro passo per la diagnostica e per l'osservazione sui caratteri morfologici delle artriti blenorragiche.

Frequenza delle localizzazioni articolari. — Dalle statistiche più antiche alle più recenti riassumiamo una media dell'1,3 % di tutti i casi d'infezione blenorragica. A queste dobbiamo aggiungere anche i casi ad insorgenza tardiva, diagnosticati erroneamente come di natura reumatica soprav-

venuti nel corso di una forma cronica asintomatica di blenorragia, per cui questa percentuale deve essere lievemente elevata (3 = 5 %). La porta di ingresso è per lo più rappresentata dall'uretra o, frequentemente, dalle ghiandole annesse, segnatamente dalla prostata e dalle vescichette seminali per l'uomo; nella donna figura con grande frequenza il collo dell'utero e gli annessi ove sappiamo localizzarsi con grande tenacia il gonococco. Vennero invocate come cause predisponenti per una localizzazione articolare la predisposizione ereditaria, l'insufficienza pluriglandolare o comunque malattie a lungo decorso (sifilide, tubercolosi, ecc.), la c. d. diatesi reumatica, senza per altro che sia possibile affermare con criteri fondati una vera influenza di tutte le cause sopraenumerate, mentre invece da numerose osservazioni riportate (Bayer, Schubert, Lahemeyr, ecc.) sembra che i traumi riportati, le pressioni, gli sforzi a cui vengono sottoposte certe articolazioni e persino certi interventi operatori su articolazioni (Kammerer, Fie, Bruas e Monbet), la professione esercitata dal paziente, abbiano grande valore nel loro determinismo. Circa i rapporti fra reumatismo articolare acuto e reumatismo blenorragico, non è possibile, almeno allo stato attuale delle conoscenze, pronunciarsi definitivamente.

È indubitato infatti come esistano numerosi casi in cui anamnesticamente figura un reumatismo poliarticolare acuto che ha lasciato magari una alterazione endocardica, ed in seguito ad infezione blenorragica sopraggiungono lesioni specificamente dovute al gonococco, per lo più limitate ad una od a poche articolazioni, ma che possono, sebbene di rado, passare da un'articolazione ad un'altra riproducendosi così il quadro del reumatismo articolare acuto. Tali casi, che sembravano in passato assai rari, sono oggi di osservazione se non corrente, certo frequente, ed anche noi ne abbiamo potuto osservare ben sette casi che riportiamo perchè degni di qualche considerazione come verremo esponendo. Così pure degno di nota è il ripetersi delle localizzazioni articolari ad ogni infezione gonococcica in qualche individuo che già aveva superato un reumatismo articolare acuto. La comparsa della lesione osteo-articolare può essere precoce (generalmente verso la terza o la quarta settimana dall'inizio dell'infezione) ma anche più o meno tardiva, fino a distanza di 32 anni (caso di Swerdiam) più di rado precocissimo (casi insorgenti in seconda giornata). Le statistiche, con varia percentuale, danno più di frequente la localizzazione articolare nell'uomo che nella donna come risulta anche dai casi riportati (5 casi su 7). Circa la sede sono colpiti più frequentemente e nell'ordine seguente: il ginocchio, il pugnetto, il calcagno, il gomito, l'anca, indi le articolazioni minori.

Anatomia patologica. — Le alterazioni anatomiche, macro e microscopiche, sono state pohissimo studiate fino ad oggi, ed anche noi non abbiamo potuto controllare anatomicamente quanto abbiamo rilevato dal lato clinico. Riportiamo tuttavia brevemente quanto è, fino ad oggi, noto.

Molteplici sono gli aspetti delle localizzazioni ossee ed articolari: dalla semplice iperemia della sinoviale si giunge fino a lesioni distruttive del tipo osteomielitico. Per semplicità distingueremo:

Lesioni della sinoviale isolate, lesioni delle sinovia con compartecipazione della cartilagine articolare, lesioni con usura anche dell'osso, lesioni

diafisarie osteo-periostee, lesioni osteo-midollari, lesioni prevalentemente periarticolari (delle borse, delle guaine tendinee, della capsula, ecc.).

Tutte queste alterazioni rivestono aspetto diverso, a seconda che la fase sia acuta, subacuta, prolungata, cronica recidivante.

Nella forma in cui è interessata acutamente ed esclusivamente la sinoviale, questa si presenta intensamente arrossata, aumentata di spessore per infiltrazione cellulare, edematosa, rivestita da essudato siero-fibrinoso, più o meno tenacemente aderente, talora con frangie villose, talora essendo colpita una parte più intensamente come ad esempio al ginocchio lo sfondato sovraquadricipitale che suole presentarsi in questi casi rivestito da una cotenna giallo-verdastra fibrinosa, assai aderente, oppure le frangie dello spazio intercondiloideo. Per lo più coesiste versamento, da pochi cmc. fino a trecento secondo le varie osservazioni, giallognolo o verdastro vischioso, sierofibrinoso o sieropurulento, con positività di reperto per il gonococco che va decrescendo con frequenza dai primi giorni in cui si forma al periodo di stato e poi di regressione dei fenomeni infiammatori. Se vi è compartecipazione della cartilagine (artriti acute secche di Ollier) questa presenta dapprima perdita del normale colore grigio madreperlaceo per divenire scabra, indi ulcerarsi, scollarsi e distruggersi anche completamente fino all'osso. Le lesioni ossee possono essere così numerose e variamente combinate che il darne un quadro dettagliato ci porterebbe troppo lontano: ricorderemo come si possono osservare semplici lesioni periostee, ispessimento, scollamenti, distruzione del periostio, od ispessimento epifisario (Gortelin, Duplay, Brun) osteo-periostiti ipertrofizzanti, osteo-periostiti diafisarie suppurate, osteomieliti suppurate acute epifisarie, osteo-mieliti cavitarie ed usuranti, formazioni di esostosi più o meno voluminose, ecc., accompagnate da artriti di vicinanza. In assenza di fenomeni acutissimi non è raro riscontrare una uniforme rarefazione ossea senza focolai distruttivi ben localizzati. Le lesioni periarticolari e perisinoviali si accompagnano sempre a quelle sopra enumerate nei casi di media gravità e consistono in ispessimenti, infiammazione della capsula articolare, alterazione dei legamenti intrarticolari, in prima linea quello rotondo dell'anca, in borsiti specialmente nella regione sottocalcaneare (borsa di Lenoir); noi riscontrammo infiammazione persino in una borsa episternale. Sono invece rarissime le infiammazioni delle guaine peritendinee.

Istologicamente Mondor dall'osservazione di quindici casi notò come la sinoviale si presenta infiltrata da elementi cellulari molteplici, leucociti polinucleari, neutrofili ed eosinofili, plasmacellule, linfociti, monociti, specialmente sul bordo libero ed attorno i vasi sì da formare talora dei nodi. La parete vasale può essere assottigliata ed ispessita.

Il riscontro dei gonococchi non è tecnicamente facile, ma assai frequente se eseguito con cura e pazienza (12 casi su 15, Mondor). La cartilagine presenta trasformazione fibrosa e modificazioni tintoriali della sostanza fondamentale che è rimpiazzata da tessuto più o meno intensamente vascolarizzato; ove la cartilagine è lesa l'osso sottostante può produrre nuovo osso, ove questa è intatta vi sono lesioni ossee limitate alla superficie. Le lesioni ossee consistono specialmente in osteo-porosi, ma accanto a decalcificazione si può avere anche iperostosi ed esostosi. Un quadro ben netto dal punto di

vista istologico delle lesioni ossee blenorragiche non è ancora stato dato; dallo studio anatomo-patologico delle artriti blenorragiche è difficile ricavare elementi per una classificazione, che possa essere applicata in clinica; del resto gran parte delle lesioni che abbiamo sopra enumerato hanno caratteri infiammatori comuni, quali si riscontrano in artriti acute e subacute di altra origine infettiva. Se si aggiunge poi che studi ed osservazioni anatomo-patologiche sono assai più incompleti di quanto non lo siano stati dal punto di vista clinico, apparirà evidente come meglio degli schemi anatomo-patologici possa servire in pratica una classificazione semplice basata sui tipi clinici, come quella del Mondor che cercheremo sotto di ricordare. Naturalmente il valore di questa è provvisorio e di semplice orientamento.

Clinica dell'artrite blenorragica - Classificazioni - Tipi. — Moltissime furono le classificazioni cliniche, assai più numerose di quelle anatomo patologiche, delle artriti blenorragiche (Nobel, Kornz, Bonvil, Bonnet, Nathal, Borak, Ollier, Lesnet, Langle, Fournier, ecc.). Ricorderemo solo quella più recente di Mondor basata su un grandissimo numero di osservazioni personali.

A) Forme acute: di esse: 1) artralgie; 2) forme con versamento; 3) forme poliarticolari (pseudo-reumatiche) 4) artriti flemmonose; 5) artriti protratte; 6) forme setticemiche; 7) forme tardive.

B) Forme croniche: monoarticolari segmentarie, vertebrali, del piede, dell'anca (queste due ultime meritano un cenno a parte per il quadro assai vario ma entro certi limiti a carattere peculiare).

Delle forme acute quella artralgica è la più semplice; è una forma frusta in cui i dolori rivestono un carattere variabile di maggiore o minore intensità, limitate ad una o parecchie articolazioni talvolta simmetricamente, più intense di notte e naturalmente esacerbantesi coi movimenti. Nulla osservasi di obbiettivo, non rumori di scroscio, non tumefazioni nè arrossamento: unici dati sono quelli soggettivi. Non si hanno di regola in queste forme reliquati, ma tuttavia i dolori possono persistere a lungo tenaci contro le cure, e talora ripetersi in poussées successive.

Le forme con versamento sono a brusco esordio: il carattere del liquido è, come già si è accennato sopra, variabile. Generalmente la massima acuzie dei dolori si osserva nelle pioartrosi, per quanto raramente possano osservarsi forme con essudato purulento anche multiple. (Gernez, Mondor, Gelli). Oltre ai sintomi soliti dell'artrite acuta (dolore, impotenza, gonfiore, rossore della cute) esiste una lucentezza della cute caratteristica (pelle verniciata) rimarcata da Chauffard. Il periodo di stato è per lo più raggiunto in pochi giorni, ma può stabilirsi un versamento anche attraverso a periodi di remittenza oppure si possono avere recidive. Sono colpite specialmente le articolazioni del ginocchio, gomito, spalla. L'esito è vario e dipende essenzialmente dalla natura del versamento, dal numero delle articolazioni colpite, dalla precocità delle cure intraprese.

La forma poliarticolare pseudo reumatica, appunto per gli errori diagnostici che può rigenerare col reumatismo articolare acuto, può passare misconosciuta, pure essendo relativamente assai frequente. Sono stati dati parecchi caratteri differenziali con la forma reumatica: parlerebbero in favore

dell'etiologia blenorragica una pregressa infezione uretrale anche lontana, la minore elevatezza della temperatura, la meno facile migrazione da un'articolazione all'altra ed il fissarsi della flogosi in una sola articolazione in cui l'infezione suole poi durare ed evolvere lungamente con un quadro di vera e propria monoartrite: circostanza questa che, come si sa, non si avvera nel reumatismo poliarticolare acuto, la coesistenza frequente di versamento che non ha tendenza a riassorbirsi, la resistenza al trattamento salicilico.

Tuttavia da numerose osservazioni si deduce che nessuno di questi segni può da solo servire realmente per una diagnosi differenziale; non sono infrequenti casi di reumatismo blenorragico decorrenti con lesioni endocarditiche proprio come nella forma reumatica, ed accompagnantesi molte volte ad angine, sudorazioni profuse, iperpiressia ed altri segni che sono dati come quasi esclusivamente appartenenti al reumatismo articolare acuto.

Per l'artrite flemmonosa ci riferiamo brevemente a quanto fu scritto in modo magistrale e completo dal Brun: inizio vago, sul tipo delle forme artralgiche, senza fenomeni soggettivi od oggettivi rimarchevoli, ma tuttavia con una certa tendenza alla stazionarietà. Poi improvviso e violentissimo dolore esacerbantesi nella notte, tumefazione e deformazione delle articolazioni colpite che si stabilisce con grande rapidità, specie al lato dorsale degli arti. La tumefazione non è limitata all'interlinea articolare, ma si estende largamente sugli arti colpiti. Se è colpito il pugnetto può giungere fino alle falangi o a metà avambraccio; se il gomito, si presentano fortemente tumefatte le estremità distale del braccio e prossimale dell'avambraccio.

I tessuti perioarticolari sono ispessiti, edematosi, tesi; il rossore è però massimo in corrispondenza dell'interlinea donde va gradatamente sfumando. Esito quasi sempre grave, ma non prevedibile nè precisabile.

Le *forme protratte* sono assai moleste per la loro durata e danno sovente anchilosi. Nelle forme recidivanti può il gonococco persistere a lungo a livello dell'articolazione.

Le *forme tardive* sono quelle che sopravvengono parecchi anni dopo l'infezione: si cita un caso in cui 24 anni dopo una blenorragia uretrale si osservò una artrite con versamento al ginocchio ed esame culturale positivo per il Neisser.

Nelle *forme setticemiche* secondo il meccanismo descritto da Debrée e Paraf si avrebbe primitiva localizzazione all'endocardio, donde partirebbero reiterate localizzazioni metastatiche articolari. Si distinguono vari tipi secondo il decorso febbrile che può essere continuo (tifo simile) a remittenza od intermittenza (malariforme). Nell'endocardio più frequentemente colpite sono le valvole aortiche con lesione ulcero-vegetanti (Thayer). Talora anzichè l'endocardio è un'articolazione che costituisce il focus di poussées setticemiche con o senza nuove localizzazioni articolari.

Artrite blenorragica cronica. Un terreno particolarmente difficile è quello dell'artrite blenorragica cronica; qui assai difficile è orientarsi nella congerie assai multiforme di affezioni dovute ai più svariati agenti infettivi od anche diatesici, endocrini, ecc.; come ben si comprende nelle forme croniche manca il sussidio batteriologico, molto spesso è incerta o deficente l'anamnesi, bisogna adunque fondarsi su caratteri clinici e morfologici, talora non decisivi, o su criteri, anche questi non fermi ricavati dal decorso

e trattamento. Secondo alcuni (Villcose) il 5 % delle artriti è da mettere sul conto del gonococco.

Mondor distingue le seguenti forme di artriti gonococciche: *monoarticolari, segmentarie, generalizzate.*

Le *forme monoarticolari* possono essere di tipo tubercolare, con decalcificazione e fungo articolare, tipo plastico anchilosante, tipo atrofico (caso Delbert con enorme tumefazione indolente nel ginocchio ed aspetto di artropatia tabetica).

Per le *forme croniche segmentarie*, studiate dal Fournier, ricordiamo la sintomatologia con cui vennero da lui descritte. In esse si ha deformazione dell'articolazioni analogamente a quanto si osserva nel reumatismo nodoso, con compartecipazione dei tessuti fibrosi periarticolari e del periostio ed ipertrofia dei capi ossei articolari: nei tessuti periarticolari si ha formazione di noduli. Alla palpazione impastamento diffuso, con edema, talora sensazione di una tumefazione ossea sottocutanea. Alla mano è interessata specialmente l'articolazione tra la prima e la seconda falange. Il dito è di aspetto fusiforme e nelle parti laterali del lato estensorio si rilevano talora noduli più o meno dolenti che persistono a lungo senza modificarsi. Alle articolazioni metacarpo falangee è la parte palmare che presenta una salienza emisferica; all'alluce impastamento diffuso, arrossamento della faccia dorsale, dolore sull'interlinea. Il paziente presenta un'andatura stentata ed appoggia a terra solo il tallone. Se la lesione è localizzata al rachide, essa ripete il più di frequente il tipo della spondilo artrite anchilosante (Ramel, 1923): il tratto colpito può essere quello sacro lombare con dolori irradiati ed anchilosi successive o quello cervico-dorsale con ispessimento delle apofisi spinose ed infiltrazione delle parti molli sovrastanti. Questi artriti sono tenaci (Mondor) e l'anchilosi attraverso tappe numerose caratterizzate da dolori intensi si stabilisce nello spazio di pochi anni. Tuttavia può essere evitata se si intraprende precocemente una cura specifica (Sander). La spondilosi rizomielica si osserva in istato avanzato; esso ha per note dominanti una osteite rarefacente e una menisco legamentite ossificante il cui esito in anchilosi sarebbe fino ad un certo punto un processo compensatore e curativo (Leri).

La lesione cronica più frequente della blenorragia è quella del calcagno. Le talalgie ben spesso ostinate che possono sopravvenire molti anni dopo una infezione gonococcica acuta e ritenute da Soverdiam dovute ad un semplice igroma se qualche volta sono sostenute da reumatismo fibroso o da semplice borsite o da un fattore mielopatico, sono il più spesso causate da esostosi, talora multiple, che venendo a traumatizzare i tessuti sono esse sole responsabili delle algie. Tre sono le zone di predilezione delle localizzazioni (Reclus, Schwartz); all'inserzione del tendine di Achille e faccia sottocalcaneare contigua, in corrispondenza della borsa che generalmente esiste al davanti del tendine di Achille a forma generalmente mammellonare, e finalmente nella parte postero-superiore del calcagno ove l'esostosi non rappresenta che l'esagerazione della salienza normale presentata dall'osso a questo livello. La forma di queste esostosi è molto varia e nella varietà sottocalcaneare trattasi in genere di una lamina di circa due millimetri di spessore, appiattita dal basso in alto e larga da uno a tre cent. e lunga 2, a decorso in basso ed in avanti. Nei casi in cui il riscontro radiologico per ipe-

rostosi è negativo non mancano lesioni dei tessuti molli: borsiti, infiammazione con infiltrazione cellulare dell'aponeurosi plantare con frequente riscontro di gonococco (Baer) ed alterazioni istologiche dell'osso (sollevamento per parte di tessuto connettivo riccamente infiltrato di globuli bianchi, lievi lesioni infiammatorie midollari). Sembra dimostrato che prima della formazione dell'esostosi esista sempre un quadro dominante di osteoperiostite, cellulite, sinoviti pretendinee e borsiti, ecc. È assai frequente lo stabilirsi di un piede piatto, con abbassamento della volta plantare ed allungamento della p. posteriore del piede ed estensione dei legamenti. Quasi sempre il paziente ha avuto una fase di poliartrite subacuta; più di rado i dolori sono esclusivamente localizzati al piede: soggettivamente i dolori al loro inizio sono riferiti sotto o dietro il tallone, al bordo interno od esterno del piede e si hanno spesso trafitture come se una spina si infiggesse nel piede. L'andatura è in certi momenti caratteristica perchè quasi saltellante essendo l'appoggio del tallone assai penoso e coesistendo spesso dei crampi muscolari specie alla fine della giornata (Relus). In queste forme la cura vaccinica è di grande efficacia.

La *forma blenorragica cronica* generalizzata che nel suo quadro terminale è rappresentata da anchilosi in varie articolazioni, è il prodotto di artriti istituitesi successivamente in seguito ad infezioni ripetute che determinavano sempre un nuovo notevole aggravamento delle lesioni preesistenti. L'atrofia muscolare è sempre intensa, fino a riprodurre il quadro dell'artropatia muscolare mielopatica (Launois, Jacquet, Gluk, Klippel).

Esame radiologico. È stato molto discusso se è possibile in base a questo esame addivenire almeno in un certo numero dei casi ad una diagnosi etiologica di una lesione osteoarticolare.

Riservandosi anche in base alla nostra osservazione di esprimere la nostra opinione in merito più avanti, riportiamo qui i vari quadri riferiti dagli AA. nelle varie fasi e forme cliniche.

Nelle forme con versamento non si ha generalmente sull'inizio alcun segno osseo (Costa e Mondor) e unico reperto può essere una diminuzione dell'interlinea articolare, specialmente nelle forme gravi che volgono rapidamente verso l'anchilosi, per distruzione delle cartilagini (Müller) oppure allargamento della medesima per forte tensione del liquido intra-articolare (Brook). Più avanti trascorsi i primi giorni, osteo-porosi tipo diffuso con maggior trasparenza dell'estremità articolare, sfumature dei contorni ossei, interlinea confusa, assieme a demineralizzazione acuta tipo Sudek, come si osserva in ogni processo flogistico acuto.

Questa atrofia ossea può anche precedere la distruzione della cartilagine e può anche essere tardiva: i suoi limiti di comparsa sono generalmente fissati tra l'ottava e la quarantesima giornata. Fu notata anche una forma attenuata tipo subacuto (Garcin. Costa) in cui l'osso appare come formato da tante cellule rotonde della grandezza di una punta di spillo, con parte mediana più chiara. Questi vacuoli ai bordi dell'osso appaiono regolarmente allineati come delle piccole perle semitrasparenti. Questo reperto è però molto più frequente nelle forme croniche che in quelle acute.

Altri quadri radiologici descritti sono di periostosi, cioè aspetto di lamelle piccole come aghi distanti dall'osso e parallele ai suoi bordi, a cui

conferiscono l'aspetto di un doppio contorno, mentre l'osso è rarefatto; osso atrofico, contorni normali che risaltano sul rimanente dell'osso sì da sembrare disegnati; osteite rarefacente cavitaria, con formazione di grandi cavità; esostosi osservate specialmente al calcagno, all'apofisi stiloide del radio, all'olecrano, ai pilastri tibiali, all'apofisi coronoide, ai malleoli, allo scafoide, all'astragalo, al gran trocantere, iperostosi diffuse al calcagno, clavicola, femore.

Le varie tappe da alcuni fissate: osteo porosi diffusa nel periodo acuto, successivamente stato perlaceo delle ossa, più tardivamente calcificazioni imperfette, formazione di lamelle periostee e cotenne di iperostosi, esostosi, osteofiti e stabilirsi di lussazioni patologiche, schiacciamenti e sinostosi, per quanto non si susseguano sempre con questo ordine, danno tuttavia un'idea generale abbastanza esatta dell'epoca a cui può risalire la lesione. In complesso può dirsi abbastanza caratteristico se non particolare di una lesione articolare gonococcica *la perdita precoce dei contorni epifisari* (*Dufour*) *l'aspetto chiaro e l'aspetto spugnoso per decalcificazione che sempre è assai precoce essendo questo il carattere massimamente distintivo da una lesione tubercolare in cui i focolai di decalcificazione sono irregolarmente sparsi e dalla lue in cui quando non è colpita la diafisi come avviene più di sovente, prevalgono di gran lunga i processi osteo-genetici su quelli distruttivi.* Tuttavia si tenga presente che il quadro è molteplice poichè accanto a processi distruttivi possono, come abbiamo visto, coesistere processi di proliferazione che vanno dal semplice ispessimento periosteo all'osteofitosi multipla e all'iperostosi massiva.

In conclusione l'esame radiologico non consente una diagnosi di natura, ma raramente è muto nelle varie fasi dell'artrite blenorragica.

Esso, se eseguito con tecnica appropriata (radiogrammi contrastati e molli) può mettere in evidenza opacità tenui ed uniformi della regione articolare, tanto più certe qualora si usi, come noi pratichiamo sistematicamente, la radiografia di confronto col lato sano. Con questa tecnica si può anche agevolmente osservare le minime variazioni dell'interlinea articolare ed eventuali malformazioni ossee di scarsa entità che il radiologo può talvolta difficilmente classificare (osteofitosi calcaneare poco pronunciata, piccoli fatti di artriti deformante, ecc.).

Un sussidio radiologico di grande valore è rappresentato dalla stereografia che può consentire un'indagine dettagliata ed accurata di tutti i componenti l'articolazione.

Diagnosi differenziale. La prova migliore della natura gonococcica di un'artrite è data dalla messa in evidenza del m. di Neisser; se questo non è possibile anche con molti accorgimenti tecnici in base all'esame del liquido articolare, si potrà tentare un'emocultura avendo cura di eseguirla con prelievo di almeno 10 o 20 cmc. e in periodo di recrudescenza termica (Faure Beaulieu) e semina in abbondante brodo ascite a caldo, oppure praticare una biopsia di frange sinoviali. Mondor contrariamente all'opinione dei numerosi AA. ricorda in base alla sua vastissima esperienza che la resistenza del gonococco anche a livello dell'articolazione è assai ostinata e la sua scoperta quivi è la regola. Roucayrol cerca di determinare la riattivazione con instillazioni endouretrali di nitrato d'argento e fa successivamente i prelievi del-

l'uretra anteriore con ansa di platino o coltellino apposito; successivamente esamina il primo getto di urina, le urine vescicali raccolte col cateterismo, l'ultima goccia dopo massaggio prostatico, e pratica una spermocultura.

Tra le varie prove biologiche, agglutinazione, precipitazione, cutireazione, deviazione del complemento, sembra che il maggior valore debba attribuirsi a quest'ultima, che riscontrasi positiva nel massimo numero dei casi.

Per la diagnosi differenziale prenderemo in esame le varie forme acute e subacute determinate da germi vari, da traumi, le tubercolari, il reumatismo tubercolare di Poncet e Leriche, le sifilitiche, l'artrite gottosa, la a. deformante, la a. trofica, la a. cronica ulcerosa secca, tacendo del reumatismo articolare acuto su cui già ci siamo soffermati.

Nell'artrite acuta da processi infettivi vari o da traumi se è interessato l'osso si osserva atrofia con larghezza più o meno trasparente dell'interlinea proporzionata alla quantità del liquido; se il processo è determinato dalla presenza di un corpo estraneo si può avere usura della cartilagine ed osteomielite epifisaria.

In certi casi la presenza di numerose areole di rarefazione nell'osso può lasciare perplessi se si ha da fare con semplice atrofia di tipo lacunare o con focolai di rarefazione, prodotti di un tessuto di granulazione. Da quanto si è già detto, niente adunque di tipico dal punto di vista radiologico che presenti una differenziazione sicura coll'artrite blenorragica.

L'artrite tubercolare può rivestire la forma granulo-fungosa subacuta che conferisce un aspetto maculato, non solo alla parte spugnosa dell'osso ma anche alla corticale, nella forma cronica si ha atrofia estesa ed uniforme con contorni ad orletto opaco (Busi). Nella forma sinoviale diastasi dei capi ossei articolari e solo se prolungata usura della cartilagine di incrostazione, carie dell'osso subcondrale con focolai isolati o confluenti. Un processo tubercolare comincia quasi sempre dalla metafisi, dal midollo ed anche dal periostio, specie alle coste, ma sempre la reazione periostale ossificante è minima. Il reumatismo articolare di Poncet e Leriche, osteo-articolare e periarticolare, è talvolta una malattia essenzialmente distruttiva in cui si hanno fungosità, pus caseoso; spesso si arriva alla deformazione di molte articolazioni ed all'irrigidimento di tutti e quattro gli arti.

La bacillosi latente si può in questi casi mettere in evidenza con un esame accurato dei polmoni, con la ricerca anamnestica (precedenti emoftoici, scrofolosi, pleuriti a ripetizione, ecc.). Secondo Neumann nel reumatismo di Poncet solo la terapia tubercolinica è attiva.

Le artriti luetiche possono insorgere nel periodo secondario o nel terziario. Manca o quasi atrofia ossea, sono generalmente colpite le articolazioni simmetriche, e più spesso le diafisi. Prevale la neoformazione ossea che s'inizia per lo più dal periostio per poi estendersi alla corticale. Nella forma diffusa di periostite ed osteomielite gommosa l'osso si presenta a contorni sinuosi, con processi prevalentemente iperiostosici di osteite condensante, molto di rado rarefacente.

Nell'osteomielite infettiva acuta vi sono segni ben netti e non ci tratteniamo su di essi.

Poichè esistono forme segmentarie di artriti croniche gonococciche che riproducono il tipo dell'artrite gottosa ricorderemo come in questa solo in casi avanzati si hanno lesioni ossee radiologicamente apprezzabili che consistono in areole trasparenti rappresentate da depositi urici e talora in distruzioni parziali di estremi ossei o loro ingrossamento, fusione di capi articolari, osteofitosi. E' specialmente in base ai dati clinici che può essere posta una diagnosi differenziale. L'artrite deformante presenta un quadro assai vario, ma abbastanza caratteristico ed accanto a processi distruttivi delle cartilagini articolari (assottigliamento della rima articolare e rammollimento dei capi ossei) esistono processi di proliferazione endocondrale o periostale, ispessimento sinoviale e dei legamenti capsulari.

L'atrofia dell'osso è assai lieve: è invece frequente il riscontro di corpi ossei endoarticolari ed un atteggiamento viziato dei capi ossei.

Nelle forme trofiche articolari (tabe, siringomielia), si osserva un versamento cospicuo che si stabilisce *d'emblée* e con la stessa rapidità con cui si è formato può riassorbirsi: il quadro osseo è pressochè comune con quello delle artriti deformanti, esistendo anche qui deformazione ipertrofica dei capi ossei articolari, ma con presenza di numerose calcificazioni o chiazze della capsula ed ossificazione extra-capsulare interessanti i tendini ed i muscoli circostanti (Busi). Mancano corpi liberi endoarticolari.

L'artrite cronica ulcerosa secca colpisce specialmente in tarda età le grandi articolazioni, dominano in essa i fenomeni regressivi (usura cartilaginea e dell'osso subcondrale) e si ha frequente anchilosi di origine capsulare, ispessimento dei legamenti e della sinoviale.

Osservazioni personali — Considerazioni.

Caso I (1). — P. P., d'anni 33, celibe, operaio, Entra in Ospedale il 26-VI-1928. Gentilizio immune. Non ricorda di aver sofferto malattia alcuna nell'infanzia. Ebbe nell'inverno del 1921 un attacco di reumatismo articolare acuto alle articolazioni del ginocchio, ai pugnetti; degli stessi disturbi ha sofferto, sempre nella stagione invernale, nei quattro anni susseguenti. Ha successivamente goduto per due anni assoluto benessere.

Anamnesi prossima. — Si lagna di dolori sotto la pianta del piede insorti da circa tre settimane, che si esacerbano con il prolungarsi della stazione eretta e col cammino ed una spiccata dolenzia alle tuberosità tibiali anteriori. In seguito a tali disturbi ha dovuto abbandonare il lavoro. Modico bevitore e fumatore, *nega lue e malattie veneree.*

Esame obbiettivo. — Costituzione scheletrica regolare. Condizioni generali buone. Nulla di notevole al capo, al collo. Il torace è regolare di forma con angolo del Louis molto evidente. Nulla di notevole agli organi del respiro ed al cuore.

Arti inferiori. — Le tuberosità tibiali anteriori appaiono notevolmente più rilevate della norma e rivestite da cute modicamente arrossata e sono assai dolenti alla pressione.

I movimenti attivi e passivi del ginocchio sono liberi d'ambo i lati e non accompagnati da alcun rumore nè sensazione di scroscio.

Piede: Deviazione laterale della seconda falange dell'alluce sinistro. Esistono alcune zone dolentissime al piede sinistro; la faccia inferiore del calcagno, la sua tuberosità posteriore, la regione submalleolare interna. Discreta dolorabilità sulla faccia inferiore del calcagno destro. La cute non è arrossata. Durante la degenza in Ospedale si sono eseguite le seguenti ricerche:

Nelle orine: albumina, glucosio, pigmenti biliari assenti: urobilina traccie. Nel

(1) Brizio. Ospedale Maggiore di Novara, a. VI, n. 5, 1929

sedimento si osservano numerosi leucociti riuniti in ammassi, qualche cellula uretrale e vescicale.

Sul sangue: la R. Wassermann e la R. Meinicke sono riuscite ripetutamente negative. La formula leucocitaria non svela deviazioni notevoli dalla norma.

Fig. 1. — Calcagno destro.

La cutireazione alla tubercolina è riuscita negativa. Il decorso della malattia è stato contrassegnato da modiche elevazioni febbrili che raramente hanno oltrepassato i 38°. Dopo dieci giorni di degenza il P. ha accusato vivi dolori alla parte sternale situata a livello della seconda cartilagine costale ed al punto di inserzioni della cartilagine

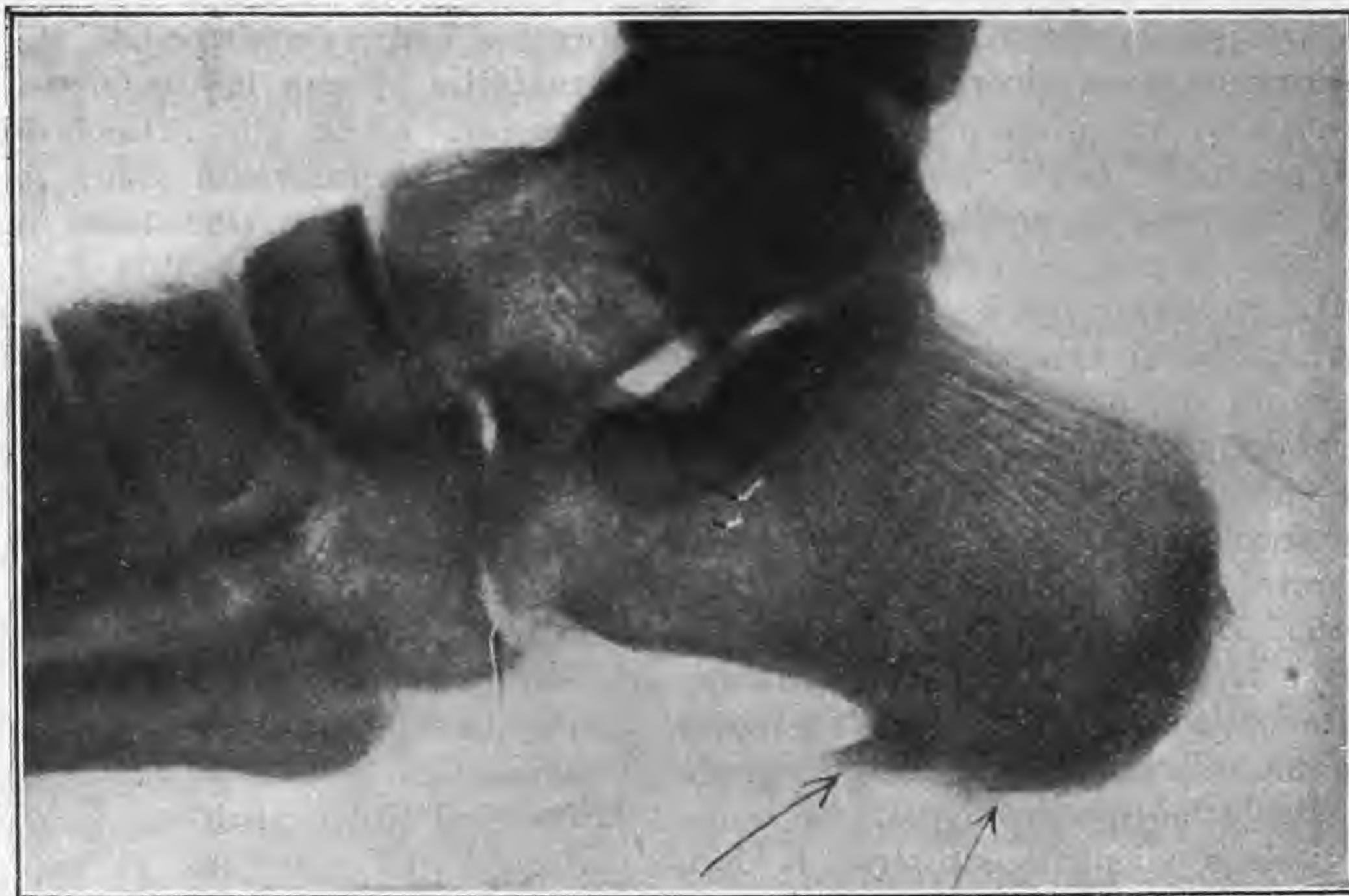



Fig. 2 — Calcagno sinistro.

medesima allo sterno. Obbiettivamente si è rilevata una tumefazione grossa come una piccola noce, di consistenza quasi cartilaginea, indipendente dalla cute e dal sottocutaneo e facente corpo con l'osso. Contemporaneamente le minzioni si resero dolorose

e le orine torbide, il getto prolungato e sottile. Confessa solo ora di avere avuto circa quattro anni prima sintomi di uretrite e a cui non diede importanza alcuna e che si sono spontaneamente attenuati in circa dieci giorni. Da due anni però le minzioni sarebbero diventate più difficili e più frequenti e qualche volta lievemente dolorose.

La cura subisce allora un nuovo orientamento perchè dopo somministrazioni per alcuni giorni di ioduro potassico i fenomeni di uretrite si sono aggravati sì che è stato possibile prelevare ripetutamente abbondante essudato uretrale il cui esame ha accertata la presenza del gonococco.

Radiografia. — Calcagno D.: esostosi sottocalcaneare con zona immediatamente retrostante perfettamente normale (fig. 1).

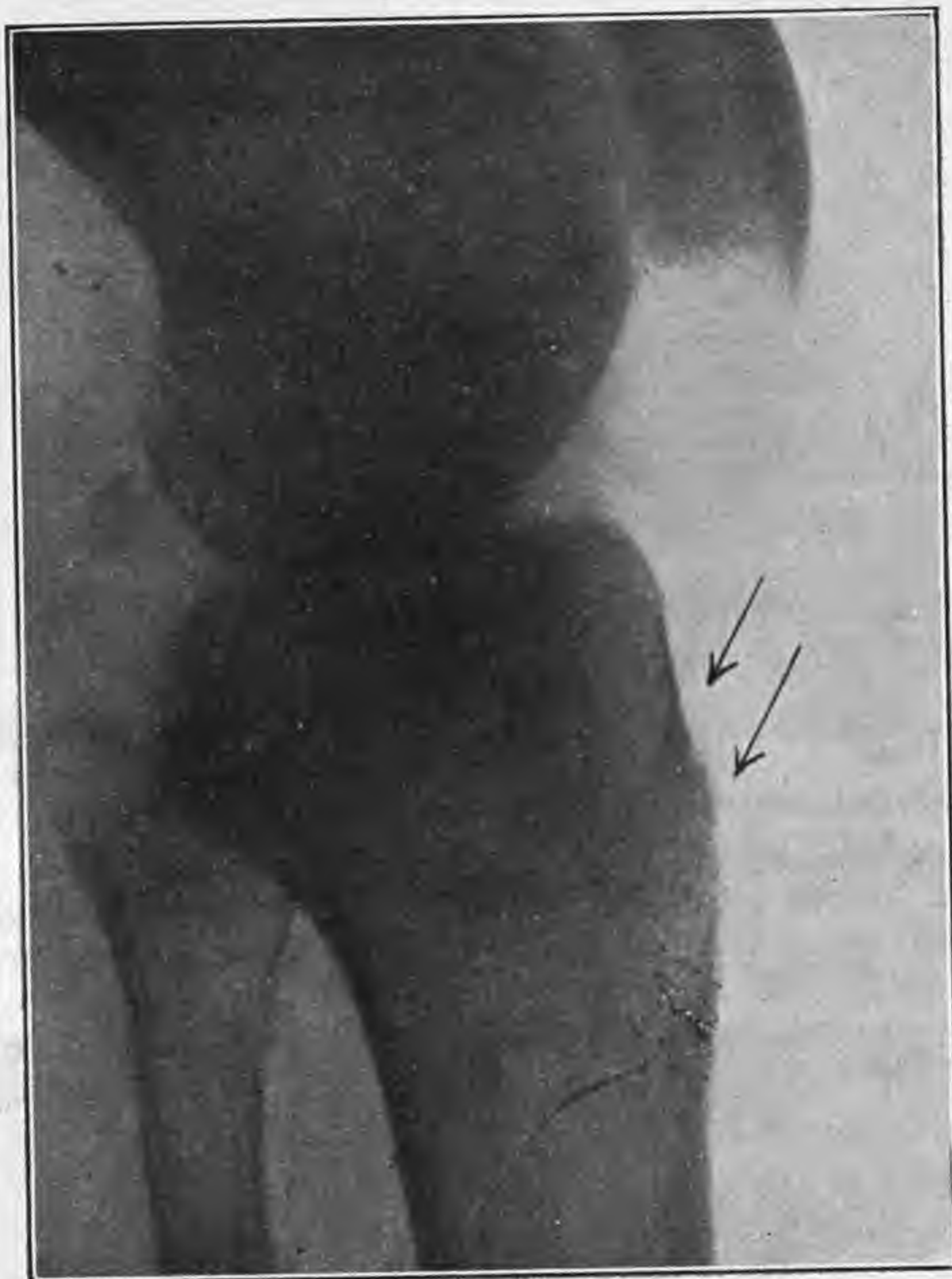



Fig. 3. — Tibia.

Calcagno S.: tuberosità sottocalcaneare molto evidente senza segni radiografici di reazione periostea. Sotto il controllo radioscopico in corrispondenza del tubercolo sottocalcaneare si risveglia vivo dolore (fig. 2).

Ginocchio D. (proiezione laterale): reazione periostea in corrispondenza della tuberosità tibiale anteriore. Lo stesso reperto si ha per il ginocchio S. (fig. 3).

La radiografia della regione sterno-costale non dimostra quanto è palese all'esame clinico. Solo qui l'ombra più chiara apprezzabile in corrispondenza, si può verosimilmente attribuire alla neoformazione rilevata clinicamente.

Si istituisce un trattamento col Gono-Yatren tipo B per via endovenosa ogni tre giorni. Intensa reazione generale febbrile ed esacerbazione dei dolori tibiali e costosternali, sì che il semplice contatto delle coltri riesce doloroso.

I fenomeni dolorosi si attenuano dopo la quarta iniezione e continuando il miglioramento nei giorni successivi si dimette il malato il 13-8-1928.

Rivisto il malato dopo tre mesi si osserva una notevole riduzione della tumefazione costo-sternale e delle tuberosità tibiali: ogni dolore alla pressione è scomparso.

Caso II. — N. A., a. 27, carrettiere. Nel gentilizio alcoolismo paterno: madre morta di parto distocico. Nulla di notevole per parte dei fratelli e sorelle e dei collaterali. A sedici anni prima infezione uretrale blenorragica che durò circa 45 giorni. Sei mesi dopo artrite di entrambe le ginocchia e alle articolazioni tibio-tarsiche accompagnate da violenti dolori, tumefazione e febbre elevata che venne curata con applicazioni locali medicamentose (?) e della quale fu dimesso guarito dopo circa due mesi. A venti anni il p. contrasse infezione luetica che curò per circa due anni. Dopo quattro anni fu nuovamente colpito da affezione, che non venne diagnosticata, al ginocchio destro che pur presentandosi tumefatto e dolente non diede risentimento generale. Nel 1928 nuova infezione uretrale (o riacutizzazione della precedente?) complicata da orchio-epididimite che dopo un periodo di due mesi scomparve.

Nell'aprile u. s. in seguito a strapazzi ricomparve secrezione uretrale abbondante: un mese dopo violento dolore al pugnetto D. con tumefazione ed arrossamento: la stessa sintomatologia si ripetè il mese dopo a carico del ginocchio sinistro, in seguito ed a breve distanza di tempo talalgia S. Non elevazione febbrile. Con tale sintomatologia entrò nel nostro Ospedale.

E. O. — Uomo di robusta conformazione scheletrica. Nulla di notevole all'esame dei singoli organi ed apparati. Esiste abbondante secrezione uretrale.

Arti. — L'articolazione radio-carpea destra è tumefatta in toto, arrossata, dolente sia spontaneamente che nei movimenti attivi e passivi e con la pressione. Ginocchio S. pure tumefàtto, ma in modico grado, e dolente spontaneamente e nei movimenti essendo questi tuttavia abbastanza liberi. *Modico versamento.* Cute sovrastante normale.

Alla regione *talare sinistra* nulla di obbiettivo. Esiste lieve dolore con la pressione sottocalcaneare.

Esami radiografici del pugnetto e del ginocchio: negativi per lesioni ossee.

Calcagno: piccola esostosi calcaneare nella faccia inferiore lievemente sfumata al suo apice.

Con iniezioni di Gono-Yatren tipo B endovena reazione termica generale discreta, seguìta da attenuazione dei sintomi dolorosi al calcagno ed al ginocchio, fino alla loro completa scomparsa dopo la sesta iniezione; il dolore al pugnetto destro fu invece più persistente, per quanto anche questo si sia attenuato fino a scomparire in 30ª giornata. Il decorso ad eccezione dei giorni di iniezione vaccinica fu sempre apiretico.

Caso III. — T. M., a. 29, operaia, coniugata. Gentilizio: madre morta di idropisia, una sorella ammalata di tubercolosi polmonare, una morta per cardiopatia. Null'altro di notevole nei famigliari.

Per il passato la p. ha sofferto di angina. Sposatasi a 21 anni ebbe due gravidanze a termine. *Nega lue e malattie veneree.*

Anamnesi prossima. — Ai primi di novembre del 1928 dolori localizzati ad entrambe le ginocchia, successivamente al gomito D. e per ultimo, ed assai violenti, alla spalla sinistra e ginocchio omologo. Coesiste angina e cefalea. Entra in Ospedale il 2-11-1928.

E. O. — Donna di conformazione scheletrica regolare. Condizioni generali buone. Ipertrofia ed arrossamento tonsillare. Nulla di notevole all'apparato respiratorio; al cuore lieve rumore di soffio sistolico a carattere dolce, che segue immediatamente il 1° tono. Nessuna modificazione dei due toni.

Arti. — Dolore spontaneo alla spalla sinistra, non tumefatta, senza dolorabilità coi movimenti passivi. Ginocchio S. tumefatto e ricoperto da cute normale.

Decorso e cura. — Con cure saliciliche (6 gr. al dì) per circa 20 giorni scomparsa dei dolori ad eccezione del ginocchio S. la cui tumefazione va accentuandosi. Nonostante cure di latte, di Yatren e di solfo permangono i fenomeni infiammatori, dolori al ginocchio, assai intensi sì che la p. non può neanche sopportare il peso delle coltri. Esiste modico versamento ed iperplasia dello sfondato sinoviale sovra-quadricipitale.

Esce volontariamente dall'Ospedale dopo circa 3 mesi di degenza. Un esame del secreto cervicale mise in rilievo la presenza del gonococco.

La p. cadde sotto la nostra osservazione dopo 20 mesi. Il ginocchio sinistro è ancora dolente specialmente nei cambiamenti di stagione, con movimenti assai ridotti, tumefazione fusiforme. Si percepiscono forti rumori di scroscio. Tessuti circostante infiltrati.

Esame radioscopico. — Epifisi tibiale deformata al suo bordo interno ove si nota una esostosi sottoepifisaria con allargamento del plateau tibiale. Quadro riferibile ad artrite deformante (fig. 4).

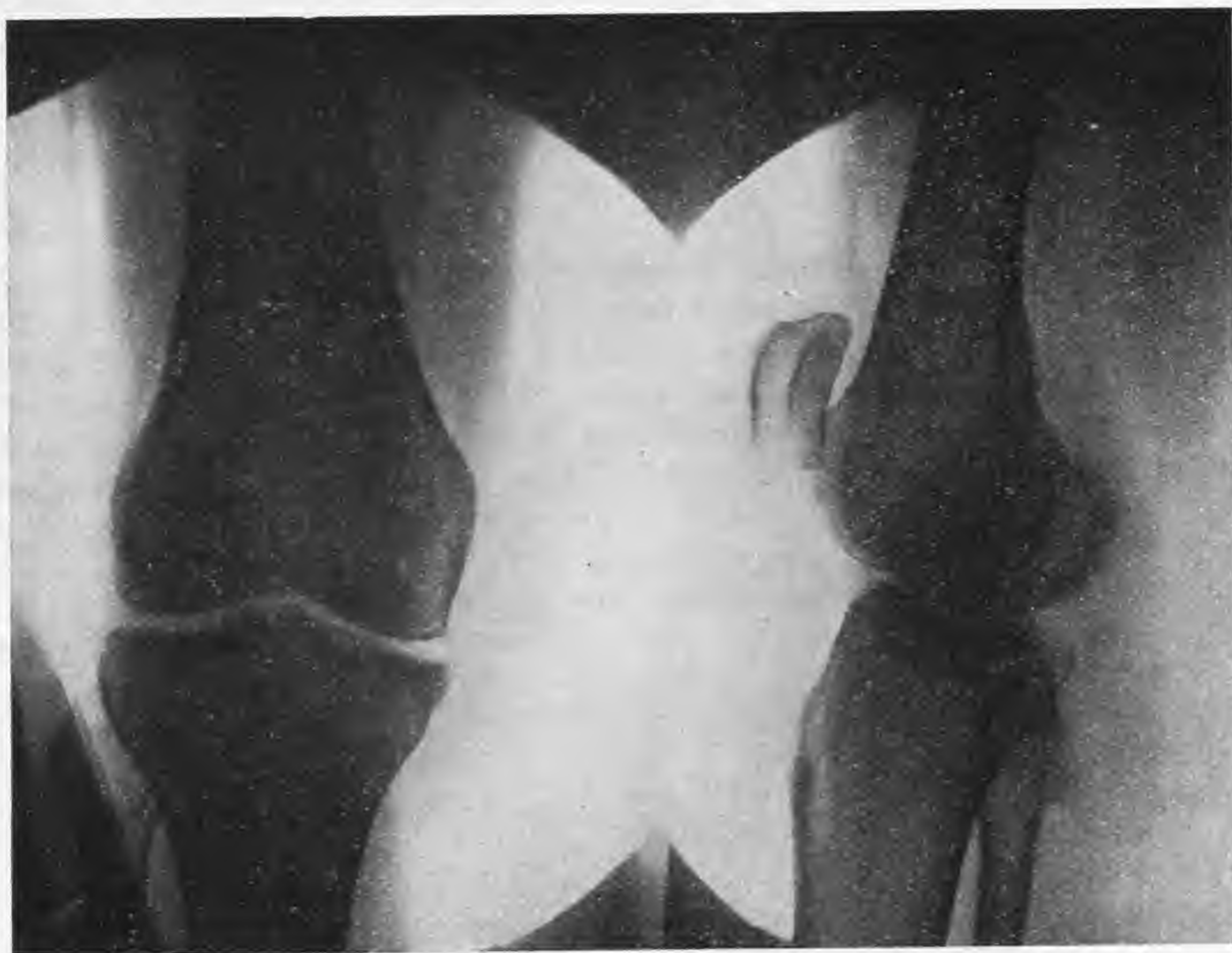



FIG. 4 — Ginocchio.

CASO IV. — F. G., di a 26, celibe. Nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi remota. A 24 anni infezione uretrale gonococcica, che non è guarita nonostante cure

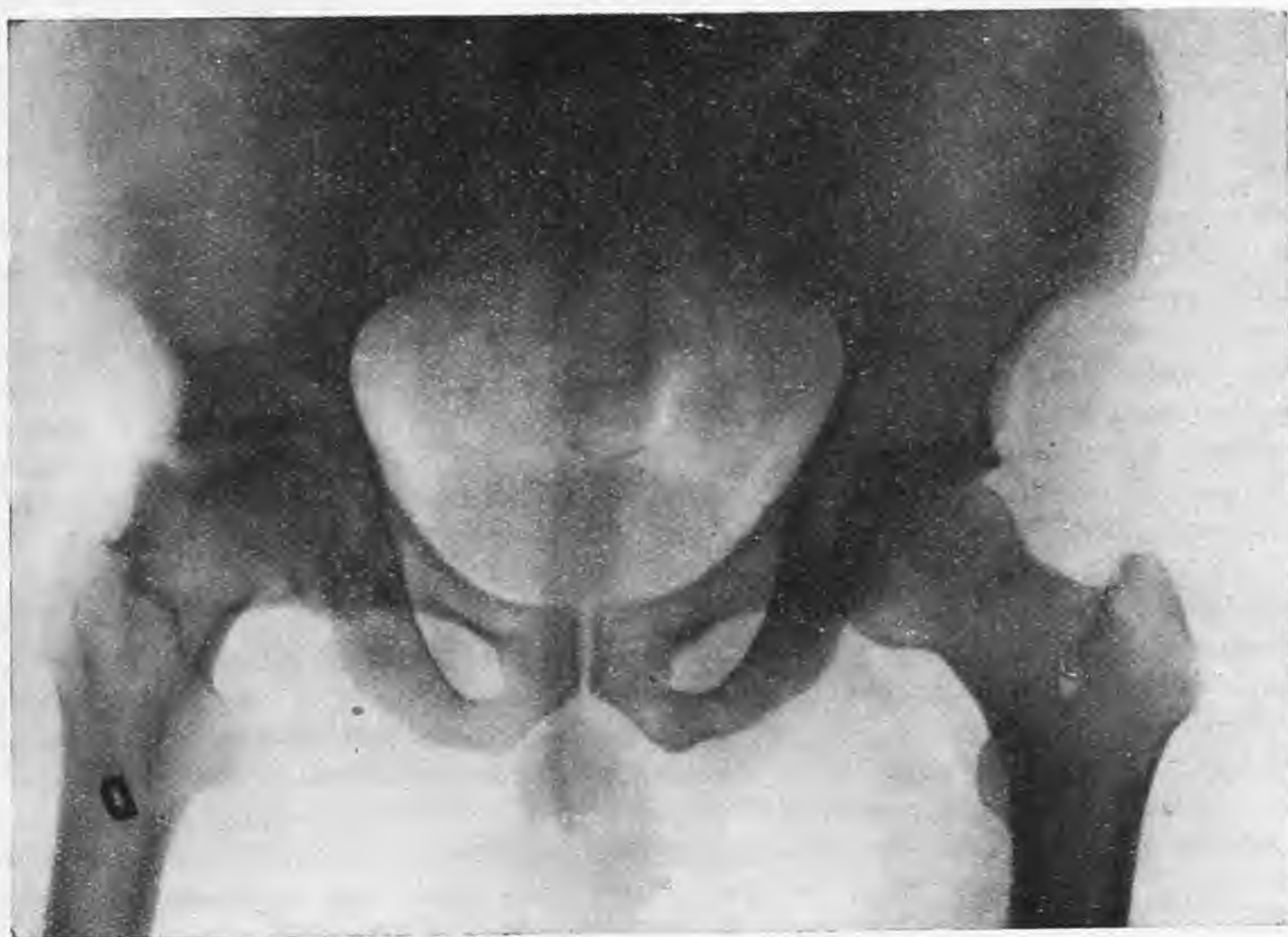



FIG 5. — Anca.

molteplici. Dopo circa un anno in pieno benessere viene colpito da violento dolore in corrispondenza dell'anca D., tumefazione, impotenza funzionale assoluta.

All'*esame obbiettivo* si nota atrofia muscolare dei glutei, adenite inguinale. Febbre assai elevata all'inizio, alta per alcuni giorni, con remissioni in seguito a cura vaccinica.

Radiologicamente usura del margine superiore della testa femorale, che si presenta deformata come per schiacciamento, usura in certi punti e rinforzo in altri del tetto cotiloideo (fig. 5).

Quadro radiologico classico dell'artrite deformante con riduzione della interlinea articolare.

Caso V. — D. E., a. 28, celibe, zoccolaio. Nulla di notevole nel gentilizio. Modico bevitore e fumatore. Nessuna malattia degna di nota ad eccezione di una blenorragia contratta nel 1926 e curata per due settimane soltanto con balsamici; permane allo stato cronico con sintomatologia quasi nulla. Nel 1928 verso il mese di aprile, senza cause apprezzabili cominciò ad avvertire lievi dolori a caratteri gravativo in corrispondenza del pugnetto sin. che si attenuarono dopo qualche giorno per localizzarsi verso il 2° spazio intermetacarpico sin. Poscia dolori spontanei all'estremità distale del radio sinistro con difficoltà nella rotazione esterna della mano.

Esame radiologico negativo per lesioni ossee.

E. O. — Individuo di conformazione scheletrica robusta. Nulla di notevole nell'esame generale. Scarsa secrezione uretrale, più abbondante al mattino. Agli arti dolorabilità all'articolazione del *pugnett sin.* e modico dolore alla funzione nell'estremità distale del *radio sin.* Non arrossamento della cute nè tumefazione. R. Wassermann e Meinicke negative. Decorso apiretico Una serie di bagni di luce non sortì effetto alcuno. Si intraprende allora una cura endovenosa vaccinica con Gono-Yatren ogni tre giorni che a seguito dà reazione febbrile discreta con dolori alle gambe e ad entrambi i pugnetti. A cura ultimata il p. è dimesso migliorato.

Caso VI. — B. R., a. 18, nubile. Il gentilizio e l'anamnesi remota sono negativi. La p. da circa due mesi accusa leucorrea abbondante e dolori nella minzione. Verso i primi del mese di marzo 1930 venne, in pieno benessere, colpita da forte dolore al ginocchio D. che andò aumentando nei due giorni successivi fino a divenire atroce ed accompagnato da brividi e febbre. Viene ricoverata in Ospedale con questa sintomatologia.

E. O. — Ragazza di normale conformazione scheletrica, in buono stato generale di salute. Gli esami dei vari organi ed apparati sono negativi. Positiva la ricerca del micr. di Neisser nel secreto uretrale. Alla forchetta posteriore della vulva e regione perianale numerosi condilomi. Ginocchio D. tumefatto in toto e dolentissimo con cute sovrastante uniformemente arrossata e calda. Segni evidenti di versamento endoarticolare. Dolente l'interlinea articolare, specie al suo lato esterno in corrispondenza della tibia.

Esame radiografico: opacità uniforme della regione articolare.

Decorso e cura. — Temperatura 38°-39°. Puntura evacuatrice del ginocchio con cui si estrae liquido sieroso citrino, seguito da iniezioni nel cavo articolare di vaccino antigonococcico. Le punture articolari vengono ripetute ancora quattro volte a giorni alternati, sempre seguite da inoculazioni di siero antigonococcico ad alte dosi. Il ginocchio è tenuto immobilizzato con trazione a pesi. Miglioramento notevolissimo fin dai primi giorni. In 20 giornate la p. è dimessa completamente guarita.

Caso VII. — F. I., a. 21, coniugato. Gentilizio: padre morto per pleurite. Due fratelli morti in età infantile per malattia imprecisata. Madre e 5 fratelli viventi e sani.

Anamnesi remota. — Scarlattina a 7 anni, difterite a 14 a. Nel settembre 1927 si infettò di gonorrea e quindici giorni dopo fu colpito da intensi dolori all'articolazione tibio-astralgica sin. ed alla spalla D. accompagnati da senso di tensione. Queste astralgie non vennero accompagnate nè da tumefazione nè da arrossamento nè da movimenti febbrili, e durarono con alternative di miglioramento e di riacutizzazione per circa un mese. Sposato a 20 anni con donna sana ebbe due figli viventi e sani.

Anamnesi prossima. — Nel gennaio 1930 reinfezione uretrale gonococcica, e quindici giorni dopo violenti dolori alle regioni calcaneari, più intensi nella stazione eretta e nella deambulazione, e successivamente alla spalla sinistra, poi all'articolazione tibio-

astragalica sin. Il p. non notò tumefazioni nè arrossamenti alle regioni colpite nè elevazione febbrile. Il 5 marzo perdurando questi disturbi venne ricoverato in Ospedale.

E. O. — Conformazione scheletrica regolare, condizioni generali scadenti. Carie dentarie diffuse a quasi tutti i denti, di 3° e 4° grado con gengivite. Esame degli organi toracici ed addome negativo. Secrezione uretrale abbondante con numerosi cocchi Gram-negativi.

Arti. — Spalla sinistra dolente spontaneamente e nei movimenti. Omero in posizione di abduzione. Movimenti della testa omerale assai diminuiti. Sono impediti specialmente i movimenti estensori. Non si osserva tumefazione nè arrossamento della cute sovrastante, non scrosci.

Radiograficamente deformazione della testa e del collo omerale riferibile ad omero varo. Il bordo interno dell'omero e il margine della cavità cotiloidea sono a limiti sfumati. Segni di osteoporosi diffusa (fig. 6).

FIG. 6. — Spalla.

Piedi. — Bilateralmente piatti, valgi. La pressione sulla regione talare risveglia forti dolori. Tumefazione submalleolare esterna sinistra. Dolore provocato con la pressione sulla testa dei metatarsei e sulle regioni submalleolari, specie a sinistra.

Radiograficamente la prima articolazione tarso-metatarsica presenta una riduzione della rima articolare, e così pure l'articolazione tra 1° e 2° cuneiforme. Bordi delle faccie articolari assai sfumati.

Esame radiografico del ginocchio sin.: interlinea articolare netta; lo spazio interarticolare e più opaco di quello del lato sano. Calcagno S.: apofisi impiantata nella faccia plantare molto sviluppata ed a contorni sfumati.

Articolazione astragalo-calcaneare S. irregolare nel suo tratto posteriore; deformazione parziale della faccia articolare calcaneare dell'astragalo e della parte anteriore per ispessimento periosteo. Ispessimento periosteo sinistro del malleolo esterno.

Cure generali saliciliche senza risultato. Cura vaccinica di Gono-Yatren endovenosa seguìta da miglioramento ai piedi, pur persistendo il dolore alla spalla. Durante cure supplementari e dosi crescenti di sospensione oleose di zolfo sopravvennero fenomeni dolorosi alle ginocchia delle quali, specialmente quello sinistro, presenta anche un modico versamento.

Nuove cure di tripaflavina, urotropina endovenose e cure locali.

Il versamento del ginocchio sin. andò lentamente riassorbendosi, così pure i fenomeni dolorosi della spalla, pure permanendo parziale anchilosi. Da ultimo iniezione di

Sulfoidol ebbero ragione delle lesioni che regredirono al punto di permettere la deambulazione e l'uscita dall'Ospedale in buone condizioni.

CONSIDERAZIONI SUI CASI RIPORTATI.

Se noi cerchiamo di classificare nei quadri anatomici, clinici e radiologici ricordati i casi riportati, vediamo come ciò è assai facile per alcuni di essi, mentre per altri l'insorgenza, il modo di decorrere e la varietà delle lesioni riscontrate, la coincidenza con un processo di reumatismo articolare acuto (3° caso), ci costringono ad essere più riservati. Di forme certamente artralgiche, ne abbiamo un esempio tipico nel caso 2°, in cui i dolori localizzati ai pugnetti, non accompagnati da alterazioni locali di riscontro radiografico, si devono certamente ascrivere a questo gruppo. Analogamente a quanto fu segnalato da altri AA. sembra che nella loro insorgenza abbia contribuito il lavoro del p. le cui articolazioni dei pugnetti erano giornalmente soggetti a sforzi notevoli. Notevole la resistenza per quanto non assoluta, alle cure vacciniche che in altri casi di apparente maggior gravità diedero risultati più pronti.

Le ostinate talalgie da noi osservate, casi 1 e 7 bilateralmente, caso 2 monolateralmente, si accompagnarono sempre a lesioni delle parti molli (borse sierose) e segnatamente a reazioni periostee e cartilaginee e deformazioni ossee spinose anche molteplici come si vede dalla figura 2, impiantate sulla faccia inferiore del calcagno ed alle regioni adiacenti specie all'astragalo ed articolazioni astragalo-calcaneare (caso 7). Non ci fu mai necessario ricorrere all'amputazione delle spine che d'altra parte non è scevra di difficoltà per la loro grande friabilità e per la difficoltà di rintracciarle avvolte come spesso sono in un tessuto fibroso compatto di reazione, perchè l'effetto favorevole delle cure vacciniche, intraprese, fu sempre costante e definitivo. Forme con versamento sieroso riscontrammo in due casi, entrambe al ginocchio, in uno di essi (caso 6) con localizzazione unica di artrite blenorragica ad insorgenza brusca ed evoluzione rapida, nell'altro con sintomatologia assai più attenuata come manifestazione di un processo gonococcico osteo-articolare multiplo (caso 2).

Per un altro caso (7) con versamento articolare nel ginocchio sinistro siamo assai perplessi se considerarlo di natura gonococcica, data la sua insorgenza in modo non violento e durante una cura solforosa, mentre già coesistevano artrite della spalla, talalgia e artrite tibio-astragalica. Non fu giudicato utile in questo caso praticare una puntura dell'articolazione onde ricercare l'eventuale presenza del gonococco, anche per la scarsità, appena apprezzabile del versamento. In tutte queste forme i risultati delle cure solite vacciniche e sieroterapiche (4 iniezioni in sito in primo caso) condussero presto a definitiva guarigione. Dal punto di vista radiologico nulla di rimarchevole in tutti e tre i casi, così come per le forme artralgiche pure.

Sottolineamo il caso 4° con localizzazione monoarticolare dell'anca D. essendo la localizzazione gonococcica all'anca piuttosto rara (su 376 casi fu trovata 18 volte dal Finger, su 3000 casi raccolti da Mondor fu osservata 112 volte).

La coxite gonococcica può essere isolata od associata, rivestire la forma di artralgia fugace o ribelle, oppure la forma di artrite subacuta, o può anche insorgere tardivamente ed assumere un decorso cronico o protratto.

Il nostro caso fu appunto ad insorgenza tardiva, durante il decorso di una blenorragia cronica, ma in modo violento, come è proprio di questa forma essere il dolore più intenso ed insopportabile che in ogni altra artrite. Accanto al dolore non mancò il corteo di sintomi che è comune a tutte le artriti gonococciche (impotenza funzionale, febbre elevata, ecc.). L'arto si presentava con accorciamento apparente e ruotato all'esterno come il più sovente si osserva in tutte le lesioni dolorose dell'anca. L'esito è per lo più assai grave come segnalano numerosi Autori (Beuson, Ulman, Guinart) lussazioni patologiche, (Mondor, Hulpré, Kong, Coopermann, Loud) ecc., lussazione subitanea (per gravi alterazioni della testa che può perfino essere decapitata, ed erosione del tetto cotiloideo) ed anche nel nostro caso non fu favorevole poichè nonostante cure prolungate residuò anchilosi parziale, attitudine di difesa dell'arto permanente, scrosci, dolori persistenti, deformazione dei capi ossei e reazione periostea (fig. 5).

Forme puramente o prevalentemente interessanti la sinovia troviamo nel caso 2 al pugnetto e nel caso 7 all'articolazione tibio-astragalica, in cui tuttavia accanto a lesioni della sinoviale si osservano processi distruttivi della cartilagine e reazione periostea di adiacenza. In questi casi il trattamento vaccinico ebbe ragione in breve della sintomatologia dolorosa, con ripristino della funzionalità completa.

Il caso 7 è il migliore esempio della molteplicità delle lesioni articolari gonococciche; in esso vennero colpite le più grandi articolazioni (la spalla, con fenomeni di osteo-porosi ed anchilosi (fig. 6) probabilmente in parte anche capsulare), i calcagni con formazione di spine ossee e concomitante borsite e periostite, le ginocchia con versamento di modico grado, senza palesi alterazioni ossee, l'articolazione astragalo-calcaneare, il malleolo esterno S. con ispessimento periosteo, quello destro con semplici fenomeni di algia, e persino l'articolazione tarso-metatarsica e tra 1° e 2° cuneiforme, con deformazione della rima articolare da alterazioni cartilaginee, con risentimento anche dell'osso subcondrale presentantesi con osteoporosi di modico grado. Queste lesioni sopravvennero in *poussées* successive e si mantennero a lungo resistenti alle cure per poi cedere là ove le lesioni anatomiche erano state meno profonde, completamente, con residui di anchilosi parziali e diminuzione della funzionalità in grado abbastanza rilevante dove queste avevano interessato la sostanza ossea. Ricordiamo ancora come la predisposizione, a noi ignota nella sua vera essenza, influisca certamente anche per lo stabilirsi di ripetuti artriti, ad ogni ripetersi di una infezione e come queste rivestono caratteri sempre più gravi (poliartrite blenorragica lieve alla prima infezione nel caso 8 con *restitutio ad integrum* spontanea, assai più grave, proteiforme e resistente alla seconda infezione). Crediamo che qui il ruolo principale nel determinismo delle lesioni sia stato sostenuto dal gonococco, per quanto carie di alto grado e diffuse a quasi tutti i denti abbiano potuto essere porte d'ingresso di germi svariati che in questo caso per ragioni che qui non è il caso di discutere probabilmente altro non possono aver determinato se non il prolungarsi dell'infezione primitiva per la sovrapposizione di un'infezione secondaria.

Insorgenza simultanea violenta, con prevalenza di lesioni osteo-periostee alla tuberosità tibiale anteriore, ai calcagni ed allo sterno osservammo invece nel primo caso ove tutte le articolazioni vennero invece rispettate. Qui

l'effetto delle cure vacciniche fu quasi sorprendente per la rapida e definitiva scomparsa di ogni sintomatologia (fig. 1, 2, 3).

Per ultimo poche considerazioni sul caso 3°. L'insorgenza di una nuova artrite al ginocchio sinistro, coi caratteri prima di un artro-sinovite interessante principalmente lo sfondato della sinovia sovraquadricipitale e con modico versamento ad esito successivo grave (distruzione parziale cartilaginea, esostosi tibiale, processi distruttivi parziali dei capi articolari (fig. 4)) quando i fenomeni nettamente riferibili al r. a. a. per tutto il corteo dei sintomi che abbiamo sopra ricordato a proposito della diagnosi differenziale tra r. a. a. e p. blenorragica, erano in decrescenza ed in alcune articolazioni, tra cui il ginocchio S. già scomparse, è un esempio rarissimo, per quanto rileviamo dalla letteratura, di coesistenza dei due processi, uno ad etiologia ancora oscuro, l'altro invece ben definito. Non possiamo sottoscrivere le opinioni di alcuni AA. che negherebbero ogni rapporto fra reumatismo articolare acuto e reumatismo (ci sia concesso questo termine) blenorragico. In ben altri tre dei nostri casi anamnesticamente risulta che i P. avevano sofferto d'un reumatismo articolare acuto antecedentemente all'infezione gonococcica, mentre nel caso 3° un processo di reumatismo articolare sembra aver preparato il terreno ad una localizzazione del gonococco, che esisteva nel canale cervicale senza o con scarsi segni della sua presenza.

Dal complesso delle nostre osservazioni crediamo di poter ribadire quanto è già stato osservato da moltissimi AA.: cioè il modo generalmente brusco d'insorgenza dell'osteo artropatie gonococciche, la molteplicità dei quadri che possono assumere le lesioni, anche in un medesimo soggetto, l'impossibilità di poter addivenire ad una diagnosi etiologica in base all'esame radiografico isolato, che al più ci indirizza alla diagnosi presentando talora quadri abbastanza tipici, ma, ripetiamo, non patognomonici, l'efficacia se non costante, certo sempre notevole e tanto più quanto più prontamente intrapresa della cura specifica, praticata direttamente nell'articolazione colpita o per via endovenosa.

Aggiungiamo in base alle nostre osservazioni come il reumatismo articolare acuto possa avere qualche rapporto ancora sconosciuto con quello blenorragico sopratutto nel senso che quello prepari il terreno, in ex blenorragici, allo stabilirsi di una gonartrite, il più spesso monoarticolare.

Osservazioni e ricerche spettano in egual misura ai due AA. La parte bibliografica al dott. Brizio.

RIASSUNTO.

Gli AA., dopo aver brevemente ricordato le note anatomiche e cliniche delle artriti blenorragiche, si soffermano a considerare sette casi occorsi alla loro osservazione. Essi richiamano l'attenzione sul modo brusco di esordio delle osteo artropatie gonococciche e sulla molteplicità dei quadri che possono assumere le lesioni, sulla non assoluta tipicità dei quadri radiologici. Avendo notato in alcuni casi precedenti morbosi di reumatismo articolare acuto si soffermano brevemente sui rapporti tra queste artropatie.

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. Ascoli †, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Maggio 1931 - IX Num. 5

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI †

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. V. Ascoli

Frattura della sella e sindrome adiposo-genitale post-traumatica

per il dott. Arnaldo Pozzi, assistente.

Le lesioni ipofisarie di natura traumatica, pur non essendo di osservazione comune, non sono neppure eccessivamente rare ed anzi alcuni autori (Reverchon, Delater, Worms) sostengono che esse possano diventare più frequenti di quanto possa sembrare, se sono ricercate attentamente in ogni caso di traumatismo cranico.

Galluppi infatti ha potuto confermare ciò, sottoponendo ad esami radiografici della sella turcica 7 soggetti che avevano sofferto in precedenza un trauma cranico (reg. nasale, occipitale, fronto parieto-temporale) ma che, presentando solo fenomeni vaghi e transitori senza alcun sintomo ipofisario netto, non avevano richiamato l'attenzione durante precedenti visite.

Orbene in tutti fu potuto dimostrare l'esistenza di deformazioni sellari consistenti sopratutto in una riduzione generale della cavità o meglio in una diminuzione del suo diametro d'ingresso con o senza i segni di piccoli focolai di scleroatrofia o di calcificazione, rappresentanti evidentemente i residui di vecchi focolai emorragici e confermanti perciò l'origine traumatica delle alterazioni della sella e dell'ipofisi stessa.

In tali casi che, come detto non presentavano fenomeni ipofisari netti, ad una osservazione più attenta fu possibile invece, quasi in tutti, mettere in evidenza segni lievi di dispituitarismo e di ipopituitarismo ed in uno di ipogenitalismo assai marcato, il che starebbe a dimostrare che queste emor-

ragie hanno particolare tendenza a riassorbirsi, a incistarsi, a calcificarsi e quindi a non determinare disturbi funzionali facilmente apprezzabili.

Se però la maggior parte dei fenomeni ipofisari postraumatici sono rappresentati da sindromi cliniche lievi e più o meno confuse da segni di disfunzione di altre ghiandole endocrine, non sono mancate tuttavia, sempre in seguito a traumatismi cranici, osservazioni di casi di acromegalia (Unverricht, Pierre Marie, Spillmann e Hanshalter, Strumpell, Finzi, Rolandi Ricci, ecc.) e di distrofia adiposo genitale (Madelung, Franck, Behr, Goldstein, Geldmacher), cioè sindomi complete di iper e di ipopituitarismo.

Le osservazioni più rare sembra però siano quelle riferentesi a quest'ultime ed infatti nella letteratura, per quanto ci consti, oltre a quanto osservato da Galluppi, ne sono descritti solo 6 casi e tutti appartengono ad autori stranieri.

Di essi, tre sono in rapporto a colpi d'arma da fuoco, mentre negli altri tre, la lesione dell'ipofisi fu conseguente alla frattura della base del cranio. Nei casi di Madelung, Franck e 1° di Behr, dovuti a colpi d'arma da fuoco, si era determinata una lesione della sella turcica e del suo contenuto. Nel caso di Franck la pallottola era penetrata dalla parte mediana e posteriore della sella turcica e si ebbe adiposi e diabete insipido, nel caso di Madelung, dove il proiettile aveva prodotto o una lesione diretta dell'ipofisi o una lesione limitata all'osso che l'attorniava, comparve solo adiposi e pure solo adiposi si ebbe nel 1° caso di Behr, nel quale la pallottola era rimasta nel corpo dell'osso a forma proprio prima della sella, e radiograficamente si notava una frattura nella parte anteriore della sella.

I casi in rapporto a frattura della base del cranio, sono quelli di Goldstein, 2° di Behr e di Geldmacher, ma mentre nel caso di Goldstein comparve adiposi e atrofia genitale, nei casi di Geldmacher e 2° di Behr si ebbe solo adiposi.

Riferiamo brevemente il nostro caso:

A... Pietro, di anni 48. Padre morto a 60 anni di emiplegia, madre a 55 anni di malattia che il p. non sa precisare. Il p. è nato a termine, da parto eutocico, normali furono i primi atti fisiologici. Nega di aver sofferto i comuni esantemi infantili e dice di aver goduto sempre buona salute durante tutta la sua giovinezza.

A 13 anni cominciò a lavorare da manuale, mestiere che ha sempre continuato fino all'epoca dell'attuale malattia. A 20 anni prestò servizio militare; a 32 anni contrasse matrimonio con donna apparentemente sana, la quale ebbe una sola gravidanza condotta a termine. Dopo 7 anni di matrimonio, la moglie morì, sembra per affezione neoplastica dell'addome e così pure la figlia all'età di 17 anni.

Passato a nuove nozze, la seconda moglie ha avuto 5 gravidanze delle quali tre condotte a termine e due interrotte da aborto (la 1ª al 3° mese e la 2ª al 7° mese, ma spontaneamente). Dei 3 figli nati, tutti sono viventi ed in buona salute.

Nonostante per ragioni di lavoro, il p. spesso si fosse esposto a gravi strapazzi fisici anche prolungati, egli afferma di essere stato sempre bene e di aver potuto sempre lavorare con attività.

È stato in Sardegna fino a tre mesi fa, epoca in cui si trasferì a Roma, ove trovò a lavorare in una fabbrica.

Nel maggio 1926 il p. un giorno, mentre si trovava a lavorare su di un ponte alto due metri, improvvisamente questo si capovolse ed il p. precipitò al suolo, andando a cadere con la testa in basso, tra un cumulo di mattoni ed un muro.

Fu subito raccolto, ma il p. aveva perduto la coscienza e solo dopo 20 minuti si riebbe. Il p. dice che avvertì subito forte dolore al fianco destro e intensa cefalea. Non ebbe vomito, nè emissione di sangue dalla bocca.

Trasportato in Ospedale, gli fu riscontrata la frattura di 4 costole a D. (III, IV, VI e VII) in corrispondenza della linea ascellare. Alcuni giorni dopo il p., improvvisamente e senza alcuna causa, emise sangue dalla bocca, che si ripetè nei giorni successivi altre due o tre volte. Contemporaneamente cominciò a notare annebbiamento della vista, specie a carico dell'occhio sinistro.

Il p. rimase degente in Ospedale circa 2 mesi, dopodichè fu dimesso in condizioni apparentemente buone, ma qualche tempo dopo, dice che cominciò ad avvertire malessere generale, profonda astenia, incapacità lavorativa, difficoltà nei movimenti degli arti, mentre l'addome andava progressivamente aumentando sempre più di volume.

Non aveva però cefalea ed i disturbi visivi erano scomparsi. Il p. si astenne allora dal lavoro per alcuni giorni, ma i disturbi suaccennati permasero invariati. L'accumulo di adipe diveniva frattanto sempre più manifesto, sopratutto in corrispondenza del petto, dell'addome e dei fianchi, tanto da cominciare a rendere difficile la deambulazione. Per l'aumento di volume dell'addome, la cicatrice ombellicale divenne più sporgente e successivamente fu occupata da una tumefazione rotondeggiante, molle, non riducibile.

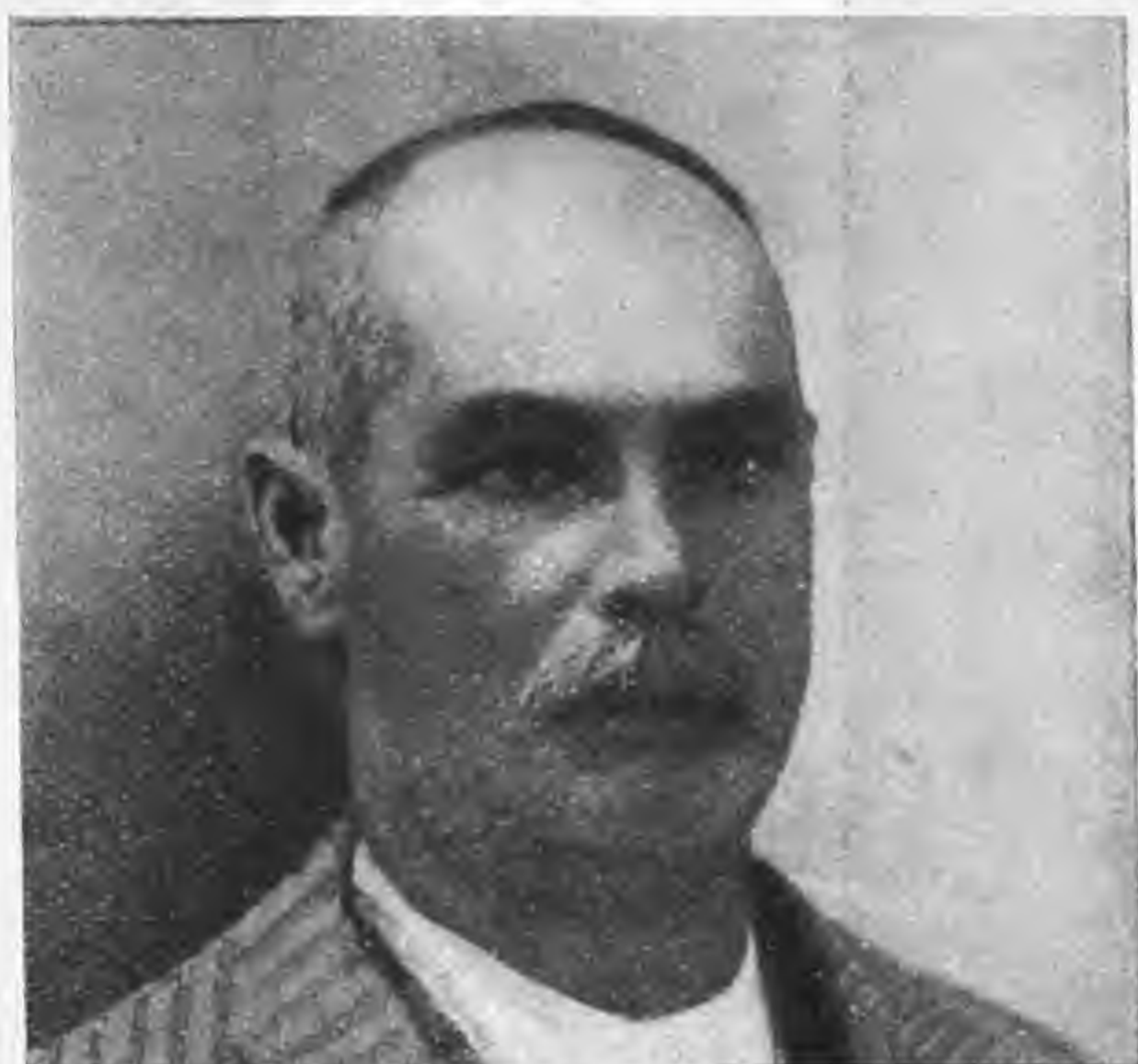



FIG. 1. — Il paz. prima del trauma.

Controllato il peso corporeo, il p. si accorse che questo, dalla cifra abituale di 75 Kgr. era salito nello spazio di 3-4 mesi, a 87 Kgr.

Nel settembre 1926 il p. decise di ricoverarsi nuovamente in Ospedale e d'allora fino al giorno in cui capitò alla nostra osservazione, egli dice di essere stato più volte ricoverato e dimesso dalle sale ospedaliere, senza però che mai fosse stato formulato un esatto giudizio diagnostico, o per lo meno che egli avesse notato un qualche miglioramento.

Nel frattempo l'accumulo di adipe era ancora aumentato, sopratutto in corrispondenza dei glutei e delle gambe, era comparsa cefalea insistente e lieve ipoacusia a d., la deambulazione era difficoltosa e provocava dispnea.

Riguardo alle funzioni sessuali, il p. dice che l'enorme sviluppo dell'adipe dell'addome e delle coscie, costituiva un impedimento meccanico al coito, ma indipendentemente da ciò il p. afferma che, dopo 3-4 mesi dal trauma aveva notato diminuzione dell'appetito sessuale sempre progressiva sino a non avvertire più alcun desiderio sessuale. Nega lues e malattie veneree. Modico bevitore, non fumatore.

Entra in Clinica l'11 maggio 1928.

E. O. Brachitipo, decubito preferito sul fianco sinistro. Condizioni psichiche deficienti, intelligenza e memoria affievolite. Il p. stenta a comprendere le domande che gli si rivolgono e le risposte non sempre sono esatte. Sanguificazione discreta, cute del volto e del corpo di colorito bruno, rugosa specie agli arti sup. ed inferiori, poco sollevabile in pliche. Pigmentazione bruno-scura in corrispondenza del lato esterno del

terzo inferiore delle gambe e del dorso dei piedi. Accentuata pigmentazione della regione sopramammaria S.

Nessuna alterazione a carico dei peli, che sono normali alle ascelle, scarsi nel torace e al pube.

Colpisce a prima vista l'enorme sviluppo del pannicolo adiposo, localizzato sopratutto all'addome ed alle regioni glutee, le masse muscolari sono flaccide ed ipotoniche. Non edemi (figg. 2, 3).

La palpazione, anche superficiale, risveglia vivo dolore in corrispondenza delle regioni lombari, d'ambo le parti, e così pure lungo le coscie e le gambe.

FIG. 2.

FIG. 3.

La motilità attiva e passiva degli arti superiori ed inferiori è possibile, ma lenta e limitata; il p. cammina lentamente ed un po' incurvato sul lato sinistro.

Polso 80; temp. 36,7; respiro 30.

Lingua umida, rosea, retrobocca arrossato, tonsille normali.

Carie di alcuni denti, assenza di numerosi altri. Collo corto e tozzo, tiroide non aumentata di volume.

Torace corto, si espande abbastanza bene d'ambo i lati. Non deviazioni della colonna vertebrale, fosse sopra e sottoclavicolari ricolme, sopra e sottospinose appena evidenti. Spazi intercostali visibili come di norma. Angolo del Louis poco evidente, angolo epigastrico ottuso.

La palpazione del torace, specie posteriormente in corrispondenza delle apofisi spinose, provoca dolore. Apici alla stessa altezza a livello della prominente, con uguale proiezione sui margini dei cucullari. Basi a 5 dita dall'angolo scapolare, la destra meno mobile della sinistra.

Non modificazioni di suono alla percussione comparata. All'ascoltazione murmure aspro nella fossa interscapolovertebrale sinistra.

Cuore: non bozza precordiale, l'itto della punta non è visibile nè palpabile. Con la percussione si fissa al margine della 5ª costola sull'emiclaveare, limite sinistro e destro nei confini normali. Non ottusità retrosternale. All'ascoltazione toni lontani, ma netti. Non si palpa l'aorta al giugulo.

Polso ritmico, a pressione media, di frequenza legg. aumentata.

Addome: aumentato di volume in toto, di forma globosa, non sfiancato ai lati, reticolo venoso più accentuato a d. La cicatrice ombellicale è sporgente, sfiancata, occupata da una tumefazione rotondeggiante, molle, ma non totalmente riducibile. La palpazione è difficile e risveglia dolore in tutti i quadranti, la percussione assicura assenza di liquido.

Fegato in alto giunge al margine inf. della costola, in basso non si riesce ad apprezzare il margini inf. Milza in alto, 7ª costola in basso non si palpa.

Circonferenza dell'addome a livello dell'ombellico: cm. 123. Apparato genitale: pene legg. atrofico, testicoli palpabili in piccolo scroto.

Apparato linfoghiandolare: non si riescono a palpare ghiandole nelle comuni stazioni, dato il notevole spessore del tessuto sottocutaneo.

Sistema nervoso. Nulla a carico dei nervi cranici.

Pupille reagenti alla luce ed all'accomodazione. Riflessi tendinei e periostei presenti ma torbidi. Non Babinsky. Non Romberg. Non alterazioni speciali a carico delle varie sensibilità.

Ricerche eseguite:

Peso kg. 99.600; alt. 1,57.

Esame morfologico del sangue: glob. rossi 4.500.000; glob. bianchi 6000; Hb. 85.

Formula leucocitaria: neutr. 60 %; eos. 6 %; bas. 0, monoc. 19 %; linf. 15 %.

Reazione di Wassermann: negativa.

Cutireazione alla tubercolina: negativa.

Esame urine: reaz. acida, peso spec. 1013; alb. tracce, glucosio ass.; urea 19,18 %; cloruri 8,93 %; urobilina assente; pig. bil. ass.; sangue ass.; sedimento: pochi leucociti, numerosi cristalli di ossalato di calcio, rare cellule delle basse vie.

Prove funzionalità renale: normali

Pressione arteriosa al Pachon: Mx 130, Mn 70.

Esame radiologico del torace: a sinistra lieve velatura del seno costodiaframmatico; a destra esiti di frattura a carico della III, IV, VI e VII costola posteriormente.

Cuore: ombra cardiaca legg. aumentata a carico dell'arco inferiore di sinistra.

Come riferito nell'anamnesi, a parte i disturbi visivi e quelli uditivi, ciò che maggiormente aveva richiamato l'attenzione del p. dopo il trauma, era stato sopratutto il rapido ingrassamento che egli aveva fatto nello spazio di pochi mesi, per cui gli era divenuto impossibile eseguire liberamente alcuni movimenti ed anche la deambulazione riusciva difficile e penosa.

Non potendo ammettere per tale adiposità patologica il fattore costituzionale, essa doveva essere ritenuta come un'adiposità acquisita e poichè nella sua forma di espressione e di localizzazione essa ricordava molto il quadro della distrofia adiposo-genitale di Froelich, era doveroso, prima di ogni altra cosa, indagare se la sua genesi non fosse stata ipofisaria.

Eseguiti pertanto radiogrammi del cranio nelle varie proiezioni, apparve

evidente nei radiogrammi laterali una discontinuità della parete anteriore sellare con una piccola linea di frattura a direzione verso l'alto (fig. 4).

Precisamente la sella appare nel suo insieme conservata nella forma: sella a semicerchio con apofisi clinoidee posteriori e lamina quadrilatera bene evidenti; seni sfenoidali parzialmente estesi al disotto del pavimento sellare.

FIG. 4.

La porzione anteriore del seno sfenoidale permette per la sua chiarezza di studiare la parete anteriore della sella. Essa è interrotta completamente al disotto delle apofisi clinoidee nella parte alta del semicerchio al disotto dell'aditus.

Le apofisi clinoidee anteriori sono bene visibili. La discontinuità è quasi trasversale con leggero spostamento verso la parte anteriore del pavimento sellare, tanto che sul radiogramma originale è possibile vedere una piccola sporgenza del frammento inferiore.

Non esistono segni di aumentata pressione intracranica; non è possibile rilevare segni di irradiazione dalla frattura verso l'avanti o verso la base, pur avendo eseguito dei radiogrammi sagittali e submento-vertice.

Lo schema (fig. 5) riproduce un calco eseguito sul radiogramma e la freccia indica il tratto ove è evidente la discontinuità che va dalla parte anteriore del pavimento sellare fino al seno.

Le altre ricerche dettero:

Esame della vista: tracoma misto con esiti di panno corneale in OD+OS. Fundus normale.

Metabolismo gassoso respiratorio a digiuno: = — 28.

Puntura lombare: il liquido fuoriesce a gocce, limpido, incolore. Negativa la R. W. e tutte le altre ricerche (globuline, albumine, pleiocitosi, mastice).

Glicemia sper.: a dig.	ing. gluc. dopo ½ h.	dopo 1 h.	dopo 2 h.	dopo 3 h.
0,75 %	1,03 %	1,07 %	0,75 %	0,75 %

Glicemia adren.: a dig.	iniez. adr. dopo ¼ h.	dopo ½ h.	dopo 1 h.	dopo 2 h.
0,85 %	0,82 %	0,82 %	0,89 %	0,85 %

Termoreazione di Cushing = +.

Prove farmaco dinamiche: reazione torpida all'atropina e alla pilocarpina, scarsa all'adrenalina.

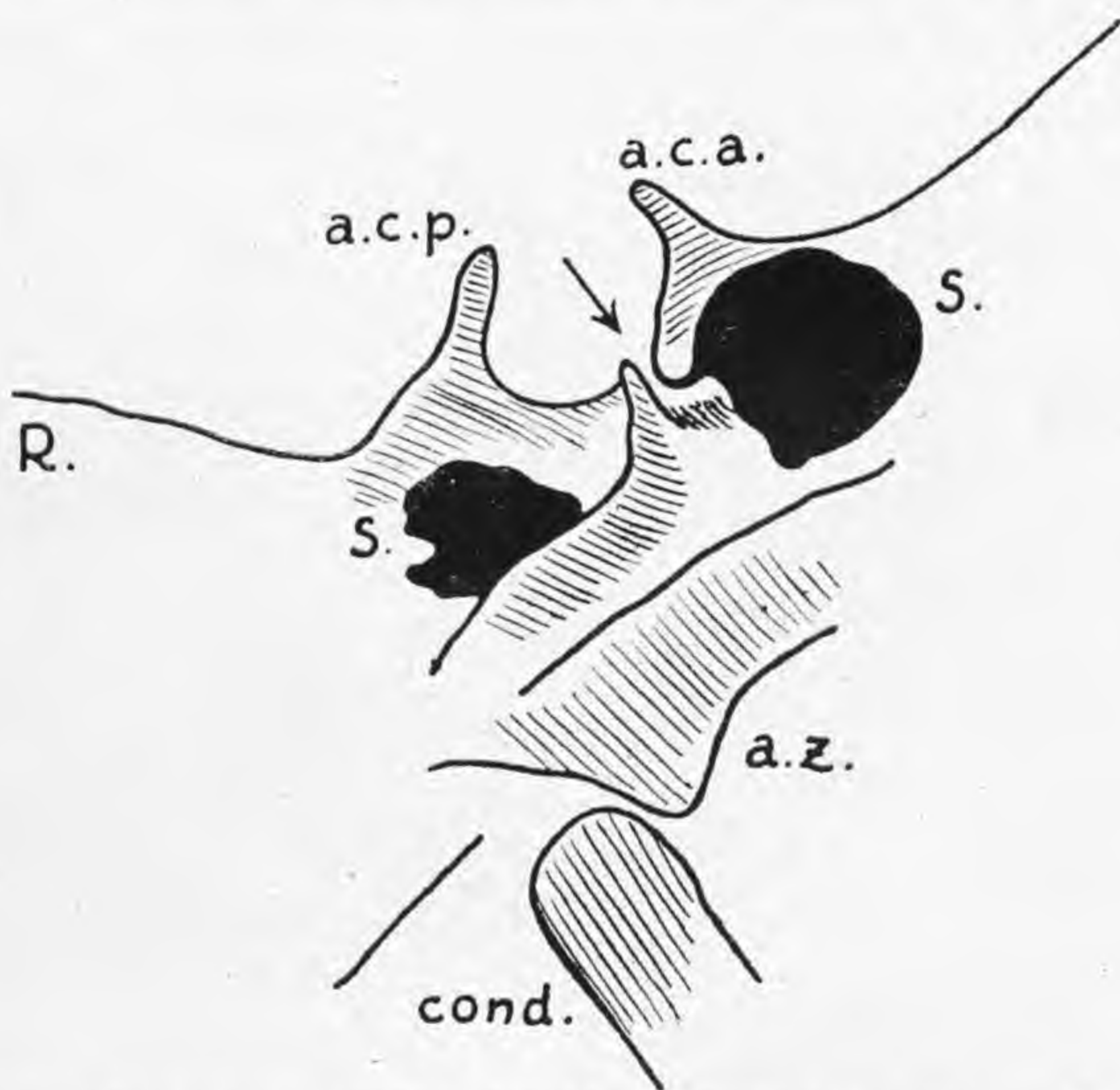



Fig. 5. — R=rocca pet.; a. c. a.=apofisi clinoidee anteriori; a. c. p.=apofisi clinoidee post.; s.=seno sfen.; a. z.=arcata zigomatica; cond.=condilo mandibola.

Dopo tali indagini il quadro clinico presentato dal paziente, veniva pertanto ad essere in gran parte chiarito, inquantochè la lesione riscontrata a carico della sella turcica era sufficiente a far ammettere che essa avesse compromesso parzialmente o completamente la funzionalità della sostanza ghiandolare del lobo anteriore dell'ipofisi e quindi determinato l'insorgenza della distrofia adiposa.

Spiegata in tal modo la patogenesi, anche l'etiologia poteva essere stabilita, poichè era logico di porre in stretto rapporto il trauma cranico riportato dal p. al momento della caduta con la lesione determinatasi.

Più difficile forse era risolvere il quesito se, stando a quanto riferiva il paziente nei riguardi delle sue funzioni sessuali e a quanto risultava dall'esame obiettivo dell'apparato genitale, l'infermo non presentasse una vera distrofia adiposo-genitale di Froelich.

In realtà, la sindrome genitale nel nostro p. non era certo delle più evidenti, chè anzi essa rimaneva in ombra rispetto a quella adiposa, ma l'età avanzata del paziente giustificava la scarsa entità dei sintomi genitali, essendo noto che questi nel m. di Froelich non sono uguali nelle diverse età, ma mentre nei prepuberi sono rappresentati da un arresto di sviluppo, da un'anormale persistenza nello stadio raggiunto quando è insorto il processo

Fig. 6.

morboso, negli adulti invece possono essere rappresentati da semplici disturbi di funzione e solo qualche volta da atrofia dell'apparato sessuale.

Premesso pertanto ciò e considerato invece che alcuni dati di laboratorio (metabolismo basale diminuito, ipotensione arteriosa, termoreazione di Cushing, reperto ematologico) erano favorevoli al concetto di una distrofia adiposo-genitale di Froelich, noi crediamo che tale diagnosi potesse essere posta con bastante sicurezza.

Nel breve periodo di osservazione frattanto il peso del p. era ancora aumentato: da Kgr. 99,600 era salito a Kgr. 103,700; il p. si lamentava di in-

tensa cefalea, malessere generale, dolori diffusi a tutte le masse muscolari. I comuni movimenti erano compiuti con difficoltà, la deambulazione era quasi impossibile.

Il 28 agosto si inizia una cura opoterapica; dapprima vengono praticate 17 iniezioni di Ipofisina alla dose di 1 cmc. a giorni alterni; poi 10 iniezioni di Inter.

Rapidamente il p. avverte un miglioramento generale, la cefalea diviene meno intensa e meno continua, i dolori muscolari si attenuano.

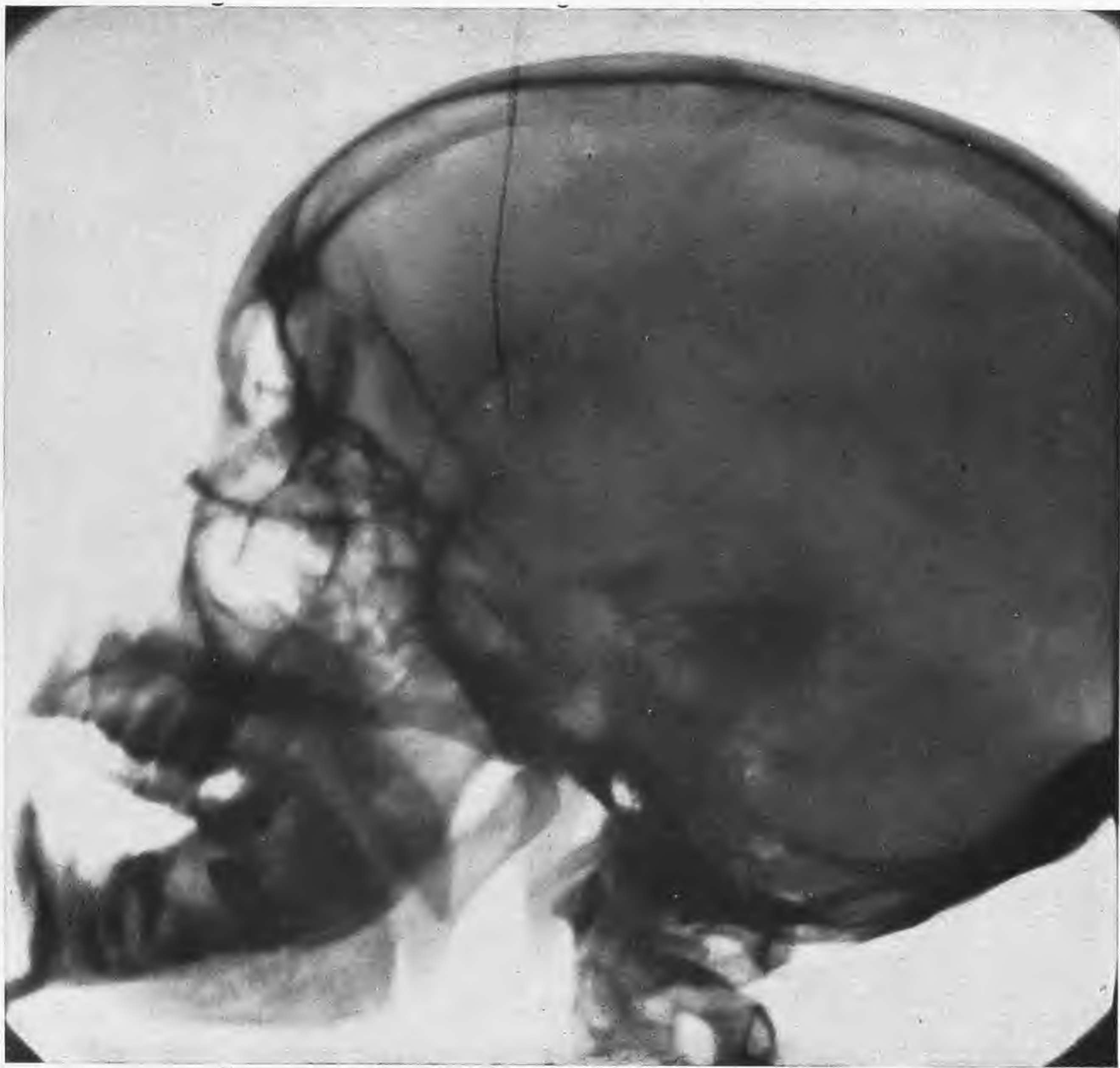



Fig. 7.

Il metabolismo basale, ripetuto il 29 settembre, dopo cioè un mese, risulta = + 19.

Gradatamente anche il peso corporeo comincia a diminuire, tanto che il 29 ottobre esso è di Kg. 98. La deambulazione è di nuovo possibile, sebbene con fatica. Si inizia allora la somministrazione di 2-4 compresse al giorno di Endotiroidina. Il p. sopporta benissimo la cura, le sue condizioni continuano a migliorare, mentre l'accumulo di adipe, nei punti di maggiore localizzazione, va diminuendo. Il 15 novembre il peso corporeo è di Kgr. 93,500; il M. B. = + 29.

La deambulazione è quasi normale; i dolori sono scomparsi, solo a volte il p. accusa lieve cefalea.

Il 20 dicembre 1928 il M. B. risulta — 5 (normale), ed il p. viene dimesso dalla Clinica.

Recentemente, (a distanza perciò di 4 anni dal momento del trauma), abbiamo avuto occasione di esaminare nuovamente il paziente.

Eseguiti dei radiogrammi del cranio, la sella turcica appare nel suo insieme poco modificata, ma forse leggermente depressa nel senso verticale. La linea di frattura in una proiezione normale laterale è quasi irriconoscibile, ma eseguendo un radiogramma leggermente obliquo dal basso verso l'alto, centrando verso la sella, è possibile riconoscere ancora perfettamente la linea di frattura. Il seno sfenoidale appare chiaro (vedi figg. 6 e 7).

***

Allorchè Froelich nel 1901 richiamò l'attenzione sull'importanza dell'ipofisi nell'insorgenza della distrofia adiposo-genitale, descrivendone un caso classico, egli credeva che la causa della sindrome si dovesse ricercare in una mancata o diminuita secrezione dell'ipofisi.

Le osservazioni successive invece modificarono tale concetto originario e fecero pensare che non era possibile riferire tutti i sintomi del quadro morboso alla sola ipofisi, ma bensì altre ghiandole a secrezione interna, con le quali l'ipofisi è in relazione, come pure porzioni della base del cervello situate in vicinanza dell'ipofisi, dovevano avere influenza nell'insorgenza della distrofia adiposo-genitale.

D'altra parte gli esperimenti negli animali dimostrarono che dopo un trauma dell'ipotalamo si aveva atrofia genitale, senza adiposi ed estirpando l'ipofisi si aveva, negli animali giovani, in 2-3 mesi adiposi notevole ed atrofia genitale, mentre nei cani adulti, non si producevano in tal modo, fenomeni corrispondenti (Cushing e Aschner).

Oltre a ciò fu potuto vedere che l'estirpazione del lobo anteriore dell'ipofisi bastava a riprodurre per intero il quadro morboso descritto da Froelich, cosa che invece non avveniva estirpando il lobo posteriore.

Il problema patogenetico della sindrome adiposo-genitale richiamò allora l'attenzione di tutti gli studiosi, da ogni parte si iniziarono ricerche, in base alle quali poi ognuno cercò di emettere un'ipotesi.

Erdheim considerò l'adiposi come un sintomo cerebrale ed ammise una lesione di una parte del cervello medio non meglio specificata, situata nella regione ipofisaria.

Strumpf invece prendendo una via di mezzo attribuiva a quelle malattie che disturbano il collegamento diretto tra l'ipofisi ed il cervello la facoltà di produrre adiposi.

Schiff non mette in dubbio nè la presenza di una distrofia ipofisaria nè cerebrale, però pensa che la connessione fra il cervello medio e l'ipofisi, sia molto stretta e parla di un sistema ipofisi-cervello medio.

Anche Leschke, per la genesi della malattia, attribuisce grande importanza ad un centro trofico del cervello medio: traumatizzando un punto del cervello medio egli ebbe atrofia genitale, ma riguardo all'adiposi afferma che questi esperimenti vanno ripetuti

Bauer afferma che dalle osservazioni anatomo-patologiche e dai risultati di ricerche sperimentali, appare ormai assicurata la genesi della sindro-

me di Froelich da lesioni della base del cervello, mentre è più difficile provare che essa possa essere provocata da alterazioni ipofisarie isolate senza partecipazione dei centri ipotalamici.

Per Bauer difatti non sono per nulla dimostrativi i casi citati nella letteratura come esclusivamente ipofisari con integrità dei centri diencefalici, ad eccezione di due soli, quello di Marañon (vecchio focolaio emorragico che aveva distrutto 3/4 della porz. ghiandolare ipofisaria) e quello di von Monakow (notevole atrofia della pars anterior e di quella intermedia, mentre la pars posterior era quasi intatta).

Gli argomenti di indole sperimentale non sono però tutti così favorevoli alla genesi ipotalamica della distrofia adiposo-genitale, come sostiene Bauer, che anzi i recentissimi lavori di Rubio hanno dimostrato che nei cani ipofisectomizzati o portatori di lesioni del tuber si osserva una riduzione dei testicoli dopo uno a tre mesi, e Ramirex-Corria non ha potuto trovare lesioni costanti in relazione con l'adiposità e con l'atrofia testicolare.

Esiste dunque un complesso di fatti favorevoli al concetto di un'influenza esercitata dall'ipofisi — oltre che dai centri ipotalamici — sul metabolismo dei grassi e sullo stato funzionale delle ghiandole genitali.

Per quel che riguarda l'ipofisi però, non vi è accordo sulla porzione di essa responsabile nel determinismo patogenetico della distrofia adiposo-genitale di Froelich.

La maggior parte degli AA. (Gottlieb, Krauss, Berlinger, ecc.) sopratutto in base alle ricerche di Aschner localizzano nel lobo anteriore dell'ipofisi la sede del disturbo; altri (Biedl, Zondek, Raab) invece pensano al lobo medio, altri ancora (Fischer, Cushing) al lobo posteriore.

Pende ritiene impossibile una separazione funzionale fra i vari tessuti endocrini che compongono l'ipofisi e ritiene che tanto l'insufficienza primaria della preipofisi, quanto quella della pars intermedia, quanto una lesione degli apparati nervosi della neuroipofisi, siano capaci di produrre la distrofia adiposa e genitale.

Solo una teoria fisiologica così unitaria e comprensiva, scrive Pende, può spiegare tutti i casi di sindrome di Froelich per lesione ipofisaria e paraipofisaria.

Di Guglielmo accetta tale ipotesi, riconoscendo di non poter distinguere quanta parte spetti all'ipofisi e quanta ai centri diencefalici nel determinismo della complessa sintomatologia, variabile da caso a caso.

La teoria neuro-ipofisaria è forse la più soddisfacente fra le varie emesse, tuttavia non sono mancate però anche ad essa numerose obiezioni ed anzi recentemente da alcuni AA. è stata nuovamente posta in discussione.

Essa è basata infatti principalmente sulle sostenute possibilità che nel pavimento del 3° ventricolo esistano dei centri nervosi dai quali si originerebbero le fibre nervose che vanno a finire nella neuro-ipofisi e che parte dei secreti ipofisari, verosimilmente quelli della pars intermedia o della neuripofisi, isolati o combinati, arrivano fin nel pavimento del 3° ventricolo per eccitare od inibire i centri nervosi in esso situati, che a loro volta regolerebbero la funzione ipofisaria.

Tutte queste possibilità, secondo alcuni AA., porterebbero a ritenere che l'ipofisi, come ogni altro organo, sia governata da centri nervosi, che questi siano verosimilmente rappresentati dai così detti centri neuro-vegetativi del

pavimento del 3° ventricolo e forse anche da altri centri nervosi situati a distanza da essi.

Ora Longhitano ritiene che si potrebbe dare al meccanismo patogenetico della distrofia adipo-genitale un'interpretazione molto meno complessa della neuro-ipofisaria, sostenendo che una disfunzione ipofisaria possa avvenire per lesioni anatomiche dell'ipofisi od anche funzionali della stessa per lesioni dei centri nervosi che la governano: ammettendo in altri termini che tale disfunzione, avvenga nell'uno o nell'altro modo, rappresenti in ogni caso la causa determinante della distrofia adiposo-genitale.

Ammettendo infatti le possibilità con le quali si tende a stabilire che ipofisi e pavimento del 3° ventricolo costituiscano un sistema anatomo-funzionalmente unico, ma nel senso che i centri nervosi governino la funzione dell'ipofisi, i casi con lesioni distruttive della preipofisi risulterebbero spiegate da un'insufficiente attività secretiva di questa appunto perchè il parenchima secernente verrebbe in parte a mancare, i casi con lesioni del pavimento del 3° ventricolo da un'inibizione, arresto o perturbamento della secrezione ipofisaria per distruzione del centro o dei centri nervosi regolatori della sua funzione.

In quest'ultima eventualità naturalmente la sindrome sarebbe causata dalla lesione dei centri nervosi, non direttamente, ma attraverso l'alterata secrezione dell'ipofisi che ne conseguirebbe, sì che in ultima analisi sarebbe sempre la disfunzione ipofisaria, anatomica o funzionale, quella che darebbe origine alla sindrome (Longhitano).

Alla stessa guisa sarebbero chiarite le osservazioni di distrofia adiposo genitale con lesioni diffuse a tutto il così detto sistema diencefalo ipofisario, in quanto anche in esse si avrebbe una disfunzione ipofisaria.

Contro tale modo di vedere si potrebbero opporre i casi di distruzione parziale o totale dell'ipofisi da neoplasie primitive o paraipofisarie senza alcun segno di disfunzione ipofisaria, ma per essi la stessa teoria neuro-ipofisaria non risulta di certo favorevole, inquantochè riferendosi essa ad un disturbo nella collaborazione funzionale dei componenti del così detto sistema diencefalo-ipofisario, tale disturbo non dovrebbe mancare in dette osservazioni.

***

I traumi in special modo, ed oltre a questi le neoformazioni, i tumori sono quelli che possono portare qualche dato decisivo a questa controversa questione, inquantochè l'inizio improvviso, la limitazione del tempo, possono costituire condizioni più precise al chiarimento del problema della genesi della distrofia adiposo-genitale.

L'ipofisi, che per la sua posizione trovasi in un posto relativamente difeso, difficilmente viene colpita dai traumi leggeri del capo, mentre quando si ha frattura della base del cranio, quasi sempre vi è contemporanea frattura della sella, da cui può derivarne poi una lesione ipofisaria.

La maggior parte delle fratture della base colpiscono la convessità mediana e come localizzazione prevalente della frattura diagonale è quella linea che tocca il grande forame sfenoidale, decorre verso il forame ovale e passa attraverso la sella.

La frattura della sella turcica può aversi anche per compressione cranio caudale: in tal caso si ha una rottura della base a decorso diagonale che

dalla convessità anteriore del cranio attraverso la sella turcica giunge alla fessura pietrosa occipitale.

Lesione dell'ipofisi infine si può avere nelle rotture ad anello della base che interessano in modo diverso il forame occipitale e conducono ad una rottura completa del clivus.

Nella maggior parte dei casi la lesione interessa la parte *posteriore* della fossa cranica media: allora le linee di frattura scendendo dalla squama del temporale, si portano di solito sulla faccia anteriore della rocca che percorrono longitudinalmente fino a raggiungere il foro lacero anteriore oppure, più raramente, un altro forame (spinoso, ovale, ecc.), a volte la frattura si prolunga dal lato opposto interessando il corpo dello sfenoide alla sua unione coll'apofisi basilare (più raramente attraversando la sella turcica). Può aversi anche un tipo di frattura *anteriore*: la fessura allora scendendo dalla parte laterale del cranio, interessa la grande ala dello sfenoide in corrispondenza del tratto anteriore del pavimento della fossa media e va ad estinguersi in uno dei forami della base (specialmente nel grande rotondo). Qualche altra volta si porta fino alla linea mediana (ed eventualmente anche sul lato opposto) subito al davanti della sella turcica, interessando in tal modo la base delle piccole ali dello sfenoide o anche semplicemente le apofisi clinoidee anteriori (Alberti e Mascherpa).

Secondo tale classificazione, il nostro caso viene perciò ad appartenere al tipo di frattura anteriore, più precisamente anzi alla 1ª varietà di esso (grande ala dello sfenoide, corpo dello sfenoide, parete anteriore del seno) e, quindi per la sua rarità, presenta grandissimo interesse radiologico.

Le osservazioni di sintomi neuroipofisari nel senso di una distrofia adiposogenitale in seguito a traumi del capo sono, come abbiamo veduto, abbastanza rare, e forse la causa dipende dal fatto che raramente i feriti sopravvivono al trauma.

I pochi casi però che figurano nella letteratura appaiono tutti del più grande interesse, inquantochè la loro osservazione permette di rilevare come non sempre in tutti si giunse all'atrofia genitale, ma in alcuni si ebbe solo adiposi, in altri adiposi e atrofia genitale.

Behr per primo, nei suoi due casi, rilevò tale importante dato ed emise l'ipotesi che il complesso dei sintomi di Froëlich si compone di due malattie indipendenti dell'ipofisi e cioè distrofia adiposa e distrofia genitale.

Gli elementi cellulari responsabili delle modificazioni genitali sarebbero pertanto nell'ipofisi, secondo Behr, separati da quelli il cui disturbo produce l'adiposità.

Molti fatti parlano per una posizione separata degli elementi cellulari per le funzioni sopradette, in special modo gli esperimenti negli animali di Bailey e Bremer, i quali avrebbero localizzato nel tuber cinereum i centri regolatori per le ghiandole genitali.

La secrezione dell'ipofisi è pertanto probabile che agisca come regolatrice sopra un centro trofico genitale che si ammette situato nel tuber cinereum.

Ora il fatto che nei casi insorti in seguito a trauma, solo raramente comparve anche atrofia genitale, potrebbe, secondo alcuni AA., costituire valida conferma di tale ipotesi, potendo detti casi essere spiegati ammettendo che il tuber cinereum, per la sua posizione, non si troverebbe così facilmente esposto a lesioni per frammenti d'osso, come invece accade per l'ipofisi, rac-

chiusa entro la capsula ossea ed il cui lobo anteriore è ritenuto, in prima linea, come sede degli elementi cellulari che producono l'adiposi.

A favore del concetto della genesi ipofisaria dell'adiposi, esistono d'altra parte gli esperimenti negli animali, che hanno dimostrato la presenza di sintomi di Froelich in seguito all'estirpazione completa dell'ipofisi, nonchè del solo lobo anteriore ed oltre a questi, i reperti del caso descritto da Marañon in cui in seguito ad un piccolo focolaio di emorragia limitato al lobo anteriore di una ipofisi del tutto normale. si era ugualmente giunti allo sviluppo di una sindrome completa di m. di Froelich.

Dopo quanto esposto appare dunque evidente l'importanza che possono avere per l'interpretazione del meccanismo patogenetico del m. di Froelich, i casi di distrofia adiposa e adiposo-genitale di natura traumatica e sotto tale riguardo crediamo di aver fatto opera utile, aumentarne la casistica, rendendo nota questa nostra modesta osservazione.

Volendo pertanto riassumere lo stato della questione, noi crediamo di non andare errati nel concludere che, sebbene le esperienze cliniche e sperimentali non abbiano ancora portato una chiara soluzione al problema della genesi della distrofia adiposo-genitale e per un'esatta interpretazione siano di grande valore i casi in cui si siano prodotte limitate alterazioni per l'adiposità e rispettivamente per i disturbi nella sfera genitale, tuttavia è fuori dubbio che esiste un sicuro rapporto tra ipofisi e ricambio delle sostanze grasse.

Roma, Dicembre 1930.

RIASSUNTO

L'A. descrive un raro caso di distrofia adiposo-genitale determinatasi in seguito a frattura della sella turcica per trauma cranico.

Dopo aver discusso la patogenesi del caso e quella delle sindromi adiposo-genitali in generale, l'A. mette in rilievo l'importanza che possono avere al chiarimento del problema della genesi del m. di Froelich i casi insorti in seguito a trauma.

BIBLIOGRAFIA.

ALBERTI e MASCHERPA. *Il sussidio radiologico nel trattamento dei traumi cranio-cerebrali.* Rel. 37° Congr. Chirurgia, Roma, 1930.

BAILEY, BREMER. Endocrinology, 1921.

BEHR. Versammlung der Ophtalmol. Ges. Heidelberg, 1916.

BIEDL. *Innere Sekretion.* Wiesbaden, 1922.

DI GUGLIELMO G. *Sindromi neuroipofisarie.* Ist. Ed. Scient. Milano, 1928.

DE GREGORIO C. *Sindromi ipofisarie.* Soc. Pliniana, Selci, 1924.

FISCHER B. Frankf. z. Path., 1912, Hf. 1.

FRANK. Berl. Klin. Woch., 1912, 392.

GALLUPPI A. *Les traumatismes craniens dans la détermination d'altérations hypofisaires.* Revue Franç. d'Endocrinologie, 1927, vol. V, n. 1.

GELDMACHER. Deut. Zeit. f. Chir., 1929, B. 215.

LONGHITANO A. *Su la patogenesi delle così dette sindromi neuro-ipofisarie.* Arch. It. Anat. e Ist. Patologica, n. 5, 1930.

MADELUNG. Verh. Dtsch. Ges. Chir., 1904.

MARAÑON. Ann. Med., n. 124, 1923.

PENDE N. *Endocrinologia.* Vallardi. 1925.

POGGIO G. *Le adiposità patologiche.* L. Cappelli, Bologna, 1929.

REVERCHON, DELATER, WORMS. *Contribution à l'étude des lésions traumatiques de l'hypophyse.* Rev. Neurol., 1923, t. II.

ROLANDI RICCI. *Acromegalia e trauma.* Accademia Medica, Genova, 21-23, 1930.

SCHIFF. *Zwinschenhirn Hypophysensystem,* 1925.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal Prof. Sen. G. B. QUEIROLO

La cirrosi ipertrofica pigmentaria del fegato.

Contributo clinico e patogenetico. (*)

Dott. MASSIMO MICHELAZZI, assistente volontario.

Sotto il nome di emocromatosi si intendono, secondo v. Recklinghausen, degli stati patologici assai disparati in apparenza e caratterizzati da deposito di pigmento di origine ematica negli organi.

Tra questi stati morbosi si comprende un complesso anatomo-clinico costituito essenzialmente da cirrosi ipertrofica pigmentaria del fegato, diabete mellito, melanodermia, al quale si è successivamente ascritto il nome di diabete bronzino, cirrosi ipertrofica pigmentaria del fegato, cachessia pigmentaria.

Ancora prima del v. Recklinghausen, Trousseau aveva reso noto il caso di un diabetico che presentava colorazione ardesiaca del viso, colore nerastro del pene e nel quale, all'autopsia, si riscontrarono capsule surrenali integre, fegato sclerotico, ingrandito, granuloso e di colorito grigio giallastro.

Spetta però indiscutibilmente ad Hanot e Chauffard (1882) il merito di avere individuato il complesso sintomatico di questa malattia e di avere iniziato con questa loro descrizione, lo studio clinico e patogenetico delle cirrosi pigmentarie del fegato.

La forma morbosa descritta da Hanot e Chauffard rientra nel complesso quadro della generale emocromatosi ma ha con essa a comune un solo sintomo, la deposizione cioè di pigmento, proveniente dalla distruzione dei globuli rossi, negli organi, fatto questo che può avverarsi pure in altri e disparati stati morbosi che non possiedono però la complessa sintomatologia della cirrosi pigmentaria del fegato.

La malattia suole colpire gli uomini tra i 40 e i 50 anni, le donne invece vengono colpite eccezionalmente; il suo inizio può essere svelato ora da dolori all'ipocondrio destro o da disturbi intestinali, ora dal comparire della melanodermia, ora infine la debolezza generale, il dimagramento, la sete intensa, la poliuria e, se pure non costantemente, la polifagia, segnano l'inizio della malattia con il sopravvenire del diabete.

Quando la malattia è completamente evoluta il fatto primo che colpisce l'attenzione dell'osservatore è il colorito dei tegumenti; questo colorito intensamente bruno con tendenza talvolta al grigio, all'ardesia, è in genere diffuso uniformemente a tutta la superfice del corpo; solo nei punti ove esiste maggiore attrito, od ai genitali, al dorso delle mani o dei piedi, può

(*) Le conclusioni del presente lavoro vennero comunicate al XXXVI Congresso di Medicina Interna. Roma, 1930.

esistere più accentuato, non si osserva però l'accumulo di pigmento sotto forma di macchie ciò che costituisce la regola nel morbo di Addison. La pelle si presenta secca e con tendenza molto facile alla desquamazione.

Le mucose, contrariamente alla malattia di Addison, vengono rispettate dalla pigmentazione; il fatto però è assoluto ed esistono casi nei quali anche nelle mucose furono riscontrati piccoli punti ipercromici (Mossé, Jánselme, Gougét, Richàrdiere, Parker, Leréboullet e Moúzon, Murri, Landolfi e Severino, ecc.). Hess e Zurhelle scrivono a questo proposito che un sintomo eccezionale consiste nella pigmentazione della mucosa buccale.

Oltre alla pigmentazione della cute l'esame obbiettivo viene a posarsi specialmente sull'ipocondrio destro ove si può agevolmente riscontrare un fegato voluminoso, duro, talvolta granuloso. La milza, pure essa aumentata moderatamente di volume non risente però in modo molto notevole l'influenza del processo morboso.

L'esame dell'addome può mostrare un evidente circolo venoso superficiale del tipo portale e talvolta può anche riscontrarsi ascite negli stadi molto avanzati della malattia.

Il diabete può assumere il carattere di una lieve glicosuria ma il più delle volte riveste la forma grave con rapido dimagramento e cachessia.

Le urine sono abbondanti, ad alto peso specifico, non contengono di solito albumina e il glucosio, in esse, può raggiungere i 100-150 gr. nelle 24 ore.

Lo zucchero del sangue presenta tassi variabili ma può raggiungere anche i 5 gr. per mille.

Se la cirrosi epatica, la melanodermia, il diabete costituiscono il quadro completo della malattia quale fu dettato da Hanot e Chauffard, non sempre però esso ci si presenta così evidente e completo. Così la cirrosi epatica anzichè la forma ipertrofica può rivestire invece la forma atrofica (Gallard Monés, Munch, Glenard, Béales) e, talvolta, anche il fegato non risultò apparentemente leso come nel caso del Murri. Si trattò in altri casi di una cirrosi biliare (Leréboullet), o alla cirrosi pigmentaria si associò l'ittero come resero noto Landolfi e Severino, Wolmat. Altra volta si riscontrò una cirrosi epatica con melanodermia ma senza diabete (Achard, Gallard Monés, Landolfi e Severino, Letulle, Dieulafoy, Gilbert e Grenet, Foà).

In certi casi infine la melanodermia non fu apprezzabile e, solo al tavolo anatomico, si riscontrò una pigmentazione viscerale. Una forma clinica da non confondersi con la cirrosi pigmentaria, con la quale ha qualche sintomo a comune, è la cirrosi dei malarici. Questa forma di cirrosi, si riscontra in vecchi portatori di malaria nei quali il colorito terreo dei tegumenti e la epatomegalia possono indurre in errore per quanto nella forma malarica siano molto spesso presenti l'anemia e l'ittero.

La prognosi della malattia è molto severa. Si ammette che la sua durata non oltrepassi uno o due anni venendo gl'individui a morte sia per la profonda cachessia, sia più spesso, per malattie sopraggiunte, prima fra tutte la tubercolosi.

Anatomia patologica. — Essendo diverse le forme cliniche della malattia, diversi saranno i reperti anatomo-patologici; in questa descrizione io mi atterrò però al quadro classico quale appare dalle più recenti descrizioni.

All'autopsia di questi individui si è specialmente colpiti dal colorito dei visceri. Il fegato enormemente aumentato di volume presenta una colorazione intensamente bruna con riflessi rameici e con punti più intensamente pigmentati. Il pancreas è brunastro, duro e così pure si presentano i gangli dell'ilo epatico e della regione celiaca. La milza non è molto voluminosa, è invece aumentata in consistenza e pigmentata. Il cuore, i gangli del mediastino, i polmoni, le ghiandole salivari, i testicoli, la tiroide, il peritoneo, i plessi corioidei stessi, non sfuggono a questa infiltrazione pigmentaria. Sono pure colpiti ma in minore grado i reni ed il midollo delle ossa.

Reperto istologico. — Nel fegato si riscontra una forte proliferazione del connettivo interlobulare, meno dell'intralobulare, si possono anche riscontrare proliferazioni dei dotti biliari. Tanto nelle cellule epatiche come nel connettivo neoformato, ed anche nelle pareti dei dotti biliari, si può riscontrare pigmento. Questo pigmento, che dà le reazioni istochimiche del ferro, e sul quale ci intratterremo più oltre, può presentarsi sotto forma di finissime granulazioni ma anche sotto forma di grossi granuli. Le cellule epatiche cariche di pigmento possono presentare nel loro interno qualche gocciolina di grasso, ma conservano in genere pressochè normali i caratteri di colorabilità del nucleo e dell'ectoplasma. Un fatto appunto di notevole importanza è che la cellula epatica rimane, almeno per lungo tempo, funzionante e non degenera che in periodi molto avanzati della malattia o quando si trovi sovraccarica di pigmento. In conclusione si avvera una sclerosi epatica, soprattutto periportale in cui tanto le cellule parenchimali, quanto le travate connettivali, i capillari venosi e gli epiteli di quelli biliari si trovano sovraccaricati di pigmento ferruginoso. Nelle fibre muscolari lisce delle arterie interlobulari, nei rami della vena porta e, in minor grado, anche nelle cellule connettivali interlobulari, si avvera la deposizione di un pigmento bruno che però non dà le reazioni istochimiche del ferro.

L'organo che dopo il fegato risulta più colpito è il pancreas; in esso, come nel fegato, si avvera una grande diffusione del connettivo inter- e intralobulare, si riscontra inoltre una abbondante deposizione di ferro negli epiteli ghiandolari e nelle cellule connettivali. Le isole di Langherans sono cadute in atrofia e spesso non sono più constatabili. Il pigmento privo di ferro si trova specialmente nella media e nell'avventizia dei vasi interlobulari e, in minor grado, anche nelle cellule connettivali.

Nei nodi linfatici, le cellule del reticolo si trovano cariche di pigmento ferruginoso e in genere si riscontra lo sviluppo del connettivo proporzionatamente alla quantità di ferro.

Nella milza e nei reni la deposizione di pigmento è piuttosto scarsa. Nei surreni può presentare gradi variabili, vi sono dei casi nei quali la pigmentazione è cospicua mentre in altri casi si trovarono del tutto indenni come nel caso di Hanot e Chauffard.

Nel tubo intestinale non si rinviene in genere deposizione di pigmento ferruginoso mentre è invece abbondante il pigmento bruno che non dà le reazioni del ferro ed ha sede nello strato muscolare longitudinale. Nella tiroide, testicoli, ipofisi si trovano variabili quantità di pigmento ferruginoso mentre è invece assente il pigmento bruno.

Nella cute si ha un'abbondante deposizione di melanina nello strato germinativo e deposizione di pigmento ferruginoso nelle cellule del connettivo, nei capillari, a livello delle ghiandole sudoripare e dei loro tubi escretori.

In conclusione si tratta di due pigmenti diversi che infiltrano gli organi, uno con manifesta reazione del ferro, uno che invece del ferro non presenta le reazioni caratteristiche. Anche per la sede questi pigmenti presentano delle diversità, il ferruginoso predilige infatti gli elementi ghiandolari, quello bruno i muscolari.

Molto si è discusso sulla natura di questi due pigmenti. Ancora prima della descrizione di Hanot e Chauffard era noto (Brüch, Virchow) che l'emoglobina distruggendosi dava luogo ad un pigmento granuloso che, in seguito Perls, in virtù della sua reazione al ferrocianuro potassico, dimostrava contenere una grande quantità di ferro. Quincke, più tardi, dimostrò sperimentalmente che l'emoglobina, distruggendosi, dava luogo a due pigmenti, uno di colorito nero contenente ferro ed uno bruno che del ferro non dava la reazione. Al primo pigmento il Quincke dette il nome di emosiderina.

Qualche anno più tardi, e dopo numerosi studi intorno al complesso anatomo-clinico che da Hanot e Chauffard era stato elevato ad entità nosologica speciale, Auscher e Lapique stabilirono che il pigmento nero isolato dal Quincke era un idrato di ferro al quale essi dettero il nome di rubigina.

Se sull'identità dell'emosiderina i varii autori si trovarono pienamente d'accordo, non altrettanto può dirsi per l'altro pigmento.

Wolvhil recentemente sostenne che esso dipendeva da un'alterazione delle surrenali; ora, se è noto che talvolta, come del caso del Foà, le surrenali furono trovate sovraccariche di pigmento, questo il più delle volte vi si trova depositato in scarsissima quantità.

Landolfi e Severino affermarono che se la reazione positiva del ferro in una varietà di pigmento ne dimostra l'origine ematica, l'ottenere una reazione negativa non l'esclude. Questi due AA. si basarono specialmente sul fatto che esistono alcuni derivati dal sangue come l'ematoidina, l'emofuxina che non danno le reazioni del ferro.

Roque, Chálier, Nové Josserand si avvicinarono ad un'ipotesi simile alla ricordata affermando l'identità dei due pigmenti ma ad uno stadio di differente evoluzione.

Già Recklinghausen aveva affermato l'identità dei due pigmenti e ricercò la ragione del loro differente modo di reagire nel fatto che il pigmento nero conterrebbe del ferro libero mentre nel pigmento bruno, il ferro si troverebbe strettamente combinato con sostanze proteiche. Al primo pigmento egli dette il nome di emosiderina secondo Quincke, al secondo di emofuxina.

Molto recentemente Wallis, Blanton, Healy ammettono l'identità dei due pigmenti. Analogamente conclude Massary in un caso da lui esaminato nel quale il pigmento nero sarebbe stato sufficente alla colorazione della cute.

Ollivier, Tónnet, Loéper, Décourt, hanno. a questo proposito, cercato di precisare i rapporti esistenti tra la melanodermia e lo stato degli acidi aminati e dello zolfo nell'organismo. Essi ritengono che la presenza della

melanodermia sia da ricercarsi nei prodotti solfo-aminati liberati probabilmente dalla distruzione dei globuli rossi e non trattenuti dal fegato per la sua incapacità funzionale. La dimostrazione di questo fatti essi la trovano nella presenza di zolfo, incompletamente ossidato, nel sangue e nella presenza di questo e di grandi quantità di zolfo neutro nelle urine.

Secondo gli autori tedeschi più recenti (Borck) la presenza di melanina in abbondanza nella cute dovrebbe essere interpretata come l'espressione di un disturbo nel ricambio delle sostanze proteiche che porterebbe nelle cellule alla formazione di un pigmento bruno privo di ferro.

Più oltre, e dopo avere discussa la patogenesi della malattia, ritornerò brevemente sull'argomento.

*
* *

In questa rapida descrizione della sintomatologia della forma morbosa di cui ci stiamo occupando risulta che il quadro clinico di essa può considerarsi bene definito. Non altrettanto invece può dirsi, come vedremo, per quanto riguarda la patogenesi e se, con il volgere degli anni e con il perfezionarsi dei metodi di indagine chimica e biologica, numerosi contributi sono stati apportati alla conoscenza di questa entità nosologica, le teorie fino ad oggi esposte per spiegarne la patogenesi presentano sempre molti punti oscuri.

Ond'è che essendo capitato all'osservazione, nella Clinica Medica, un caso tipico di diabete bronzino (malattia di cui la bibliografia italiana ho riscontrato non contare più di quattro casi), non ho ritenuto inopportuno portare all'argomento il mio personale contributo.

Caso clinico. — G. Settimo, a. 52, facchino, ammogliato, di Pisa.

Anamnesi familiare: Il padre del p. morì a 54 anni per tubercolosi polmonare e laringea, la madre a 82 anni in seguito a complicanze da frattura del femore, un fratello venne a morte a 32 anni per le conseguenze, pare, di una sinovite ad un ginocchio, uno a 33 anni, sembra per un neoplasma intestinale, uno è vivente e gode buona salute, 3 sorelle sono pure viventi ma sofferenti, una di disturbi gastrici non bene precisati, una di nefrite, una pare di coliche epatiche.

Anamnesi personale remota: Degli esantemi infantili, dice di avere sofferto il morbillo e la scarlattina. A 9 anni riferisce di essere stato colpito da vaiolo. Sposatosi a 24 anni con una donna robusta e tuttora vivente, ebbe da questa 4 figli, uno dei quali venne a morte in tenera età per broncopolmonite, 3 sono viventi e godono buona salute. A 44 anni si ammalò di febbri maltesi per le quali fu ricoverato in questa stessa Clinica Medica, dove rimase degente circa un mese persistendo però la febbre, anche dopo la dimissione dalla Clinica, per qualche altro mese.

Durante il periodo di degenza nella Clinica fu potuto notare come il fegato del p. si presentasse notevolmente aumentato di volume, a bordi lisci, non dolente; anche la milza fu trovata moderatamente ingrandita per quanto il lobo sinistro del fegato si estendesse fino a tutto l'ipocondrio sinistro impedendo così le manovre palpatorie della milza.

Esisteva già allora inoltre una colorazione bruna della pelle diffusa uniformemente a tutto il corpo.

A questo proposito esiste un'altra notizia anamnestica, non però controllata, secondo la quale già all'epoca del servizio militare, quindi intorno ai 20 anni e alla distanza di circa 32 anni dall'epoca attuale, esisteva già allora una tumefazione del fegato, tumefazione che, verosimilmente, non doveva raggiungere notevoli dimensioni se ciononostante l'a. fu ritenuto atto al servizio militare.

L'a. è stato un moderato mangiatore e fumatore, mentre è stato un forte bevitore. Non pare avere mai contratto lue nè malattie veneree.

Anamnesi prossima: la malattia per la quale l'infermo viene ricoverato nella Cli-

nica potrebbe farsi risalire, a detta del paziente, a circa 30 giorni fa. In tale epoca l'a. che, fino allora, aveva continuato il proprio servizio, e non privo di fatiche, di facchino, cominciò ad accusare una profonda astenia che solo con estrema fatica gli permetteva ancora di continuare il lavoro.

In seguito, all'astenia, che si faceva sempre più pronunciata, si associarono altri sintomi che già avevano dato segno della loro presenza, quantunque in modico grado, qualche tempo prima della comparsa dell'astenia e cioè un aumento dell'appetito, della sete ed un aumento anche nella quantità delle urine emesse.

Da 8 giorni il p. ha dovuto abbandonare definitivamente il lavoro.

Consultato un sanitario, questi praticò un esame delle urine e constatò presenza di zucchero per cui consigliò il ricovero in Ospedale da dove viene ammesso nella Clinica Medica per accertamenti diagnostici, e per le cure del caso il 27-9-1930.

Esame obbiettivo: uomo di tipo spiccatamente longilineo, di costituzione fisica piuttosto gracile, con struttura scheletrica regolare. Le masse muscolari si presentano ipotoniche e ipotrofiche, il pannicolo adiposo è scarso. Diffusa a tutta la superficie del corpo si osserva una colorazione intensamente bruna con qualche tendenza a riflessi metallici e di aspetto uniforme, solo il pene si presenta più pigmentato del restante ambito cutaneo. La mucosa buccale si presenta rosea nè vi si rinviene traccia alcuna di pigmentazione analoga a quella della cute.

La psiche e il sensorio appaiono integri, il decubito è indifferente. Le pupille sono rotonde, uguali di ampiezza e reagiscono ugualmente bene alla luce ed all'accomodazione. Normali sono i riflessi tendinei rotulei.

Ai lati del collo e agli inguini si avvertono piccolissime linfoghiandole non presentanti caratteri di anormalità.

Non si avvertono edemi agli arti inferiori. L'ammalato è apirettico.

Apparato respiratorio: torace esile, a configurazione simmetrica regolare. Le escursioni respiratorie si avvertono uguali in ambedue gli emitoraci. Il fremito vocale tattile si avverte normalmente trasmesso in tutto il torace. Con la percussione si ha ovunque tuono chiaro. Con l'ascoltazione il murmure vescicolare è normale su tutto l'ambito polmonare. L'a. non presenta tosse nè dispnea. Respirazioni 19.

Apparato circolatorio: niente di notevole si avverte all'ispezione della regione precardiale. Con la palpazione non si avvertono fremiti. L'ictus della punta non si vede ma si palpa debolissimo, e meglio si delimita con la percussione, al V spazio intercostale sulla linea emiclaveare. Il limite destro dell'area di ottusità assoluta del cuore cade alla marginale sinistra dello sterno; il limite superiore al margine superiore della IV costa. Niente di notevole si avverte alla percussione del manubrio dello sterno e delle regioni ad esso contigue.

All'ascoltazione i toni cardiaci si avvertono puri e netti sul focolaio della mitrale. Sul focolaio aortico il II tono si avverte lievemente rinforzato.

Niente da segnalare all'esame del giugulo e dei vasi del collo.

Il polso è assai valido, ritmico, lievemente aumentato in frequenza. Puls. 80.

Le arterie periferiche si avvertono notevolmente indurite.

Apparato digerente: lingua piuttosto secca ricoperta da tenue patina biancastra. L'alito ha un lievissimo odore di acetone. Normali sono gli atti della masticazione e deglutizione. L'appetito è sensibilmente aumentato. Normali sono le funzioni gastriche. L'alvo è aperto, regolare.

Addome: l'addome presenta qualche vena superficiale molto evidente nella parte anteriore di esso, indice di un circolo collaterale incipiente a tipo portale. L'addome è lievemente tumido, non è meteorico, non è dolente nè dolorabile in alcun punto. Non si avverte presenza di masse nè di liquido nella sua cavità.

Fegato: il limite superiore del fegato sulla linea emiclaveare è alla VI costa. Il limite inferiore deborda di circa 4 dita trasverse dall'arco costale, si estende molto a sinistra con il lobo omonimo e si palpa distintamente a margine tagliente fornito di incisure, a superficie finamente granulosa, aumentato notevolmente in consistenza.

L'organo non è dolente spontaneamente, solo in corrispondenza della papillare verticale prolungata si provoca un modico dolore alla palpazione profonda.

Milza: col suo polo superiore l'ottusità splenica giunge all'8ª costa sull'ascellare posteriore. Il margine anteriore sembra raggiungere e oltrepassare l'ascellare anteriore. Il polo inferiore dell'organo non è delimitabile nè palpabile in quanto il lobo sinistro del fegato si insinua nell'ipocondrio sinistro impedendo eventuali manovre palpatorie della milza.

Ricerche di laboratorio. — Urine: quantità media giornaliera L. 2. Colore giallo-chiare. Reazione acida. Densità 1032. Urea 15 ‰. Acido urico 0,24 ‰. Sali in quantità normale. Albumina assente. Glucosio 54 ‰. Acetone minime tracce. Pigmenti biliari assenti. Melanogeno assente. Urobilina e urobilinogeno assenti. Rare cellule vescicali nel sedimento urinario. Ph. urinario: a digiuno 5,80, dopo il pasto 6,85.

Feci: scure, bene formate; di consistenza normale, vi si riscontra qualche residuo vegetale. Acqua 80 %. Residuo secco 20 %. Microscopicamente si osservano abbondanti residui vegetali. Qualche fibra muscolare in quantità non superiore alla normale, qualche minuta gocciolina di grasso e globuli rossi in scarso numero. Negativa la ricerca di eventuali parassiti.

Positiva la ricerca microchimica del sangue al Mayer e all'Adler con la benzidina (da notarsi però che in questo periodo il p. era sempre ad alimentazione carnea).

Negativa la ricerca di stercobilina.

Sangue: Globuli rossi 4.285.000; Hb.: 100 (Fleisch); V. Gl. 1,14; Gl. b. 6.820.

Formula leucocitaria: Granulociti neutr. 70 %; id. eos. 0 %; id. bas. 1 %; linfociti 25 %; monociti 4 %.

L'esame morfologico eseguito tanto su strisci con la colorazione May Grünwald-Giemsa quanto con la colorazione vitale (Cesaris-Demel) non mostra alcun fatto degno di nota.

Resistenza globulare: R1 0,48, R2 0,36, R3 0,32.

Prova del laccio: negativa anche dopo 15'.

Tempo di emorragia 4'.

Tempo di coagulazione: inizio del coagulo al 5'. Coagulazione completa al 9'.

La ricerca della bilirubina del sangue, tanto a reazione diretta che a reazione indiretta secondo H. v. d. Bergh ha dato esito negativo.

Glicemia (Bang) 1,10 ‰.

L'esame dell'espettorato è negativo per il b. di Koch.

Cutireazione alla tubercolina intensamente positiva.

Reazione di Wassermann negativa.

Pressione arteriosa al Pachon Mx. 140, Mn. 80.

Durante la permanenza dell'a. in Clinica mentre vennero ripetute alcune delle ricerche descritte venne eseguita anche qualche ricerca speciale che qui riferisco.

Prova dell'emoclasia digestiva: prima del pasto: pressione arteriosa Mx. 130. Mn. 80. Gl. b. 5890.

Formula leucocitaria: granulociti neutr. 69 %; eos. 1 %; bas. 1 %; linfociti 26 %; monociti 3 %.

Dopo 20' dall'ingestione di gr. 200 di latte: pressione arteriosa Mx. 145. Mn. 85. Globuli b. 10.230.

Formula: granulociti neutr. 78 %; eos. 2 %; bas. 1 %; linfociti 18 %; monociti 1 %.

Dopo 40': pressione Mx. 135. Mn. 80. Glob. b. 7440.

Formula: granul. neutr. 75 %; eos. 2 %; bs 0 %; linfociti 20 %; monociti 3 %.

Dopo 60': pressione Mx. 125. Mn. 70. Glob. b. 5470.

Formula: granulociti neutr. 71,5 %; eos 1 %; bas. 1,5 %; linfociti 23 %; monociti 3 %.

Dopo 80': pressione Mx. 135. Mn. 75. Glob. b. 6150.

Formula: gran. neutr. 72 %; eos. 2 %; bas. 0 %; linfociti 24 %; monociti 2 %.

La prova quindi può considerarsi come negativa.

Prova della glicemia alimentare: 1,5 gr. di zucchero per ogni kg. di peso corporeo; glicemia a digiuno 1,20 0/00; 30' 1,30 0/00; 1 ora 1,94 0/00; 1 ora e 1/2 2,74 0/00; 2 ore 2,04 0/00; 3 ore 1,99 0/00; 4 ore 1,44 0/00; 10 ore 1,30 0/00; 24 ore 1,25 0/00.

Prova col Rosa Bengala (Fiessinger e Walter) negativa.

Ricerca quantitativa del ferro nel sangue mmgr. 55 per gr. 100 di sangue. Nelle urine, ha dato esito negativo per quanto ripetutamente eseguita.

La ricerca nelle feci ha dato luogo ad una reazione così debole che, considerando anche le minime traccie di sangue che erano sempre presenti nelle feci, può considerarsi praticamente negativa (1).

---

(1) Il metodo adoperato per queste ricerche è quello di Foweather ed è una modificazione del vecchio metodo di Lapique. Sostanzialmente il procedimento è simile tanto nel sangue che nelle urine e nelle feci; solo esistono delle differenze dovute alla differente costituzione delle sostanze sulle quali si esegue la determinazione. Riferirò

DISCUSSIONE DEL CASO CLINICO.

Dall'anamnesi familiare del nostro ammalato si rileva solo la tara ereditaria della tubercolosi come ci è dimostrato dalla malattia per la quale venne a morte il padre ed anche per la forma speciale di lesione articolare che portò a morte un fratello del nostro paziente.

Dall'anamnesi remota dell'infermo, all'infuori del vaiolo a 9 anni e dell'infezione melitense sette anni fa (unitamente alla quale furono constatati nella nostra Clinica i sintomi che anche oggi presenta ad eccezione del diabete allora assente) non si hanno altre notizie degne di speciale menzione se si eccettui una particolare dedizione all'alcool.

All'esame obbiettivo i fatti più salienti che colpiscono l'attenzione dell'osservatore sono la pigmentazione cutanea intensamente e uniformemente bruna, la epatomegalia, il diabete.

L'affermazione del nostro paziente di non avere mai contratto l'infezione luetica, la negatività della reazione di Wassermann, i particolari caratteri del fegato, anche prescindendo dalla presenza del diabete e della melanodermia, ci fanno escludere subito un grosso fegato lobato sifilitico.

Il fegato enormemente voluminoso ed anche la presenza della pigmen-

---

ora il procedimento adoperato per il sangue e quindi accennerò alle modificazioni necessarie per le altre determinazioni.

Con pipetta asciutta si prende cmc. 1 di sangue (prelevato direttamente dalla vena con minima stasi, o meglio senza stasi alcuna e con ago di platino bene asciutto) che si versa in una provetta contenente cmc. 4 di acqua distillata. Si mescolano bene i due liquidi e, quindi, si aspira un cmc. della miscela che si versa in una provetta di vetro di Jena nella quale sia stato previamente versato un cmc. di acido solforico concentrato. Si porta quindi la provetta sulla fiamma e si bolle energicamente il liquido divenuto bruno fino alla formazione di fumi bianchi. Allora si interrompe il riscaldamento e, goccia a goccia, si lasciano cadere cmc. 0,5 di Perydrol. Per azione del Perydrol si ha uno sviluppo fortissimo di ossigeno il quale rischiara il liquido bruno. Si torna nuovamente a fare bollire il liquido e quindi si aggiunge nuovamente qualche goccia di Perydrol. Si riscalda ancora e si aggiunge ancora Perydrol finchè il liquido non rimanga chiaro stabilmente. Si bolle quindi ancora per un minuto, si lascia raffreddare la soluzione e si versa poi in un cilindro graduato da 50 cmc. avendo cura di lavare accuratamente la provetta finchè tutto il materiale non venga asportato. Alla soluzione si uniscono cmc. 25 di acetone, si mescola bene, si lascia raffreddare e vi si aggiungono ancora cmc. 5 di una soluzione trimolecolare di tiocianato d'ammonio. Si porta quindi a segno con acqua distillata. La soluzione in esame è così pronta e si confronta con una soluzione campione che si prepara all'uopo e che deve essere fresca. In un cilindro da cmc. 50 si versano cmc. 18 di acqua distillata più un cmc. di una soluzione di ferro, la quale contenga per ogni cmc. mmgr. 0,1 di ferro. Si agita, si lascia raffreddare e vi si aggiungono cmc. 5 di tiocianato di ammonio trimolecolare. Si porta a segno con acqua distillata e si procede quindi alla colorimetria col Duboscq. (La soluzione di ferro contenente mmgr. 0,1 di ferro per cmc. si prepara nel modo seguente: si pongono gr. 0,7 di solfato di ammonio ferroso puro in 50 cmc. di acqua distillata, si aggiungono cmc. 20 di una soluzione al 10 % di acido solforico purissimo, si riscalda leggermente e vi si aggiunge ancora cmc. 1 di una soluzione 10/N di permanganato potassico per ossidare completamente le sostanze organiche disciolte e il sale ferroso. Si porta a 1000 con acqua dist. Ogni cmc. di tale soluzione contiene mmgr. 0,1 di ferro.

La determinazione al Duboscq può eseguirsi sia servendosi della formula generale della colorimetria: $C' = Cx\ h : h'$. dove C' è la concentrazione della soluzione in esame, h' l'altezza cui giunge la medesima, h l'altezza del campione. Oppure ci si può servire di questo procedimento: se ad es. il campione è fissato a mm. 20, allora : 20 : $R \times 50$ mmgr. di ferro per 100 cmc. di sangue, dove R indica l'altezza della soluzione

tazione cutanea potrebbero indurci a pensare ad una conseguenza dell'infezione malarica, se non che nè mai il nostro paziente ebbe a soffrire di tale infezione, nè attualmente l'assenza assoluta di febbre, il decorso particolarmente lungo della malattia, le ricerche ematologiche, la presenza di un diabete assai grave; tutti questi fatti non permettono di prendere in seria considerazione una tale ipotesi.

Possiamo del pari escludere con certezza di trovarci di fronte ad un sarcoma melanotico (cui potremmo pensare anche per il profondo scadimento delle condizioni di nutrizione dell'individuo) sia per il lento svolgimento della malattia, sia per l'assenza di pregresse lesioni oculari, sia per l'assenza di melanogeno nell'urina.

Una forma morbosa che deve essere invece attentamente discussa è senza dubbio la malattia di Addison o morbo bronzino. Invero la colorazione cutanea, l'eredità tubercolotica del nostro paziente, la cutireazione alla tubercolina intensamente positiva, potevano con ragione farci avvicinare al concetto di malattia di Addison e se, per le ipotesi precedentemente espresse, la durata della malattia, lunga come nel nostro caso, poteva anche essere un carattere di sufficiente valore ad escluderle, qui invece, pure non perdendo

---

in esame. Nell'eseguire le determinazioni bisogna avere estrema cura di adoperare materiale puro e bene pulito. Analogamente si procede per la determinazione del ferro nelle feci e nelle urine. Si raccolgono le feci delle 24 ore in un vaso non di metallo, quindi dopo averle mescolate, se ne prendono 20 gr. che si pongono in una tazza di porcellana a peso noto, si essiccano quindi su un bagno a sabbia per circa sei ore, si raffredda e si pesa nuovamente. La differenza in peso riportata a 100 ci dà la quantità di acqua per 100 gr. di feci. Le feci così essiccate vengono polverizzate con un pestello di vetro. Di questa finissima polvere si pesano gr. 0,350 che introducono in un pallone di Kjeldall da 250 cmc. con cmc 5 di acido solforico purissimo e si scalda quindi, prima a debole fiamma, poi a forte fiamma fino ad ottenere un liquido bruno omogeneo. Si versa questo liquido in un cilindro da cmc. 25 avendo cura con lavaggi successivi di asportare tutto il liquido dal pallone; si porta a segno con acqua distillata. Con pipetta asciutta si prende un cmc. di questa miscela e si versa in una provetta di vetro di Jena insieme con un cmc. di acido solforico purissimo. Si scalda fino ad avere fumi bianchi, vi si aggiunge Perydrol, e si continua come nel sangue fino a rischiaramento del liquido, ottenuto la qual cosa si versa il liquido in un cilindro da 25 cmc. insieme con un cmc. di acido solforico concentrato; si lava bene la provetta, si aggiungono cmc. 12,5 di acetone, si agita, si raffredda, vi si aggiungono cmc. 3 di tiocianato d'ammonio.

La soluzione campione si prepara nello stesso modo di quella adoperata per il sangue con la differenza che l'acqua distillata è nella quantità di cmc. 8 anzichè di 18, l'acetone di cmc. 12,5, e il solfocianato di cmc. 3. La soluzione di ferro è la stessa.

Per le urine: In un pallone da cmc. 300 si pongono cmc. 100 di urina delle 24 ore più cmc. 10 di acido solforico conc Si bolle energicamente fino a formazione di schiuma, si diminuisce quindi la fiamma fino alla cessazione della schiuma, si fa la fiamma completa. Si raffredda, si versa il liquido in un cilindro da 50 cmc. e si porta a segno. Si prendono cmc. 10 di questo liquido e si concentra alla fiamma. Quando quasi tutta l'acqua è stata espulsa si aggiunge Perydrol e si procede come nelle feci e, rispettivamente, come nel sangue

La descrizione del metodo è stata ricavata dai lavori di Dominici (*):

(*) *La determinazione quantitativa del ferro nel sangue in condizioni normali e patologiche.* (Arch. per le Scienze Mediche, n. 3, 1929).

La determinazione quantitativa del ferro nelle feci in condizioni normali e patologiche. (Ibid., n. 4, 1929).

La determinazione quantitativa del ferro nelle urine in condizioni normali e patologiche. (Ibid., n. 5, 1929).

del tutto la sua importanza, ne ha una minore essendo stato riscontrato un caso di morbo bronzino con una durata di oltre 10 anni. Anche la presenza di una cirrosi ipertrofica del fegato non potrebbe fare escludere del tutto l'ipotesi di un morbo di Addison in quanto potremmo pensare alla cirrosi tubercolare del fegato che, se riveste in genere la forma atrofica, pure può talvolta presentarsi sotto la forma ipertrofica (Gilbert, Castaigne). Rimarrebbe però da spiegare il diabete, e a questo potremmo pensare come ad un sintomo non necessariamente collegato col processo morboso ma solo accidentalmente, e per altra causa, sopraggiunto. Ma molti elementi stanno, nel nostro caso, contro la malattia di Addison. In tutto il tempo infatti (7 anni sicuramente accertati) da che l'ammalato presenta la sintomatologia attuale mai si è avuto a verificare astenia prima di 30 giorni fa, e il fatto acquista anche un valore particolare se si considera la professione di facchino del nostro paziente. La pigmentazione della cute è uniforme nel nostro caso e non a macchie ipercroniche come nel morbo bronzino. La mucosa buccale è inoltre rispettata nel nostro caso mentre è invece costantemente colpita negli addisoniani per quanto, anche nella malattia di cui ci occupiamo, si possa trovare pigmentazione delle mucose. Ma se la presenza di pigmento nelle mucose può non costituire un sintomo decisamente favorevole alla concezione di un morbo di Addison, la sua assenza vieppiù ce ne allontana. Il comportamento della pressione sanguigna inoltre che nel nostro ammalato, pure non raggiungendo cifre elevate, non scende però al di sotto della norma, come costantemente invece avviene nel morbo di Addison, ancora ci allontana da questa supposizione diagnostica.

Il diabete infine male si potrebbe spiegare come un fatto puramente casuale specialmente poi nel caso particolare quando Rudinger e Falta in tre casi di morbo di Addison trovarono che la tolleranza per lo zucchero d'uva era aumentata non solo, ma non seguì neppure glicosuria ad un'iniezione di adrenalina, fatto quest'ultimo controllato anche da Pollak. Porges anzi riscontrò in questi malati una spiccata ipoglicemia.

Dobbiamo quindi rinunziare all'ipotesi di una malattia di Addison ed invece, considerando il quadro morboso come ci viene attualmente presentato, noi non possiamo disgiungere i vari sintomi l'uno dall'altro e considerarli quindi il risultato di diverse e diversamente agenti cause morbose; noi non possiamo considerare questi sintomi come dovuti alla casuale riunione di fatti singoli ma dobbiamo ritenerli invece tra loro collegati da un intimo nesso causale.

Ora la riunione dei tre sintomi che il nostro ammalato presenta e cioè melanodermia, ipertrofia del fegato, diabete, si avvera solo in una forma morbosa che da questi sintomi ha appunto preso il nome e cioè nella cirrosi ipertrofica pigmentaria del fegato o diabete bronzino. Nel nostro caso invero la triade sintomatica era completa. La rassomiglianza, direi, quasi, l'identità del quadro clinico offertoci con quello descritto da Hanot e Chauffard era innegabile per cui ragionevolmente abbiamo creduto trovarci di fronte, nel nostro caso, ad un classico esempio di cirrosi ipertrofica pigmentaria del fegato.

Posta questa diagnosi, la terapia, per quanto avesse scarse indicazioni doveva essere essenzialmente rivolta al diabete. Di fronte però ad un tasso glicemico non elevato, normale, quale presentava il nostro paziente, non ho ritenuto opportuna la terapia insulinica anche perchè in questa forma mor-

bosa non dette costanti risultati. Althausen e Kerr in un caso di cirrosi pigmentaria, in stato precomatoso, istituirono un trattamento insulinico con la scomparsa, in breve tempo, dei disturbi inerenti al diabete, ma con la successiva comparsa di una spiccata reazione ipoglicemica dovuta, secondo questi AA., alla estrema variabilità della glicemia in queste forme di diabete.

Azerad e Nigay citano un caso dove l'insulina avrebbe agito molto favorevolmente aumentando la tolleranza per gli idrati di carbonio. Per contro altri AA. riconoscono che esiste nel diabete bronzino una particolare resistenza della glicemia sotto l'influenza della insulina.

Il regime dietetico privo di idrati di carbonio è forse il migliore trattamento, e ad esso mi sono attenuto associandolo ad una cura ricostituente.

Stimo inutile riferire dettagliatamente le varie prove di laboratorio eseguite più volte durante la degenza dell'a. nella Clinica. Riferirò solo come la glicemia si è mantenuta sempre vicina all'unità raggiungendo valori massimi di gr. 1,26 ‰. La glicosuria è discesa fino a gr. 36 ‰ per risollevarsi quindi a gr. 54 ‰. Anche i ripetuti esami di sangue non hanno rivelato sostanziali modificazioni se si eccettui un aumento dei globuli rossi fino a 4.900.000 ed una diminuzione del valore globulare. A carico delle feci è solo da ricordare come siano state sempre presenti in esse piccole traccie di sangue e come vi abbia riscontrato forte quantità di fibre muscolari. Il volume del fegato e la melanodermia non hanno subito variazioni apprezzabili.

Dopo poco più di due mesi di degenza il paziente, benchè insistentemente invitato a trattenersi, vuole fare ritorno alla propria abitazione, persistendo pressochè invariate le condizioni generali. Viene dimesso dalla Clinica il giorno 7 maggio 1930.

*
* *

Prima di iniziare l'esposizione e la discussione delle varie teorie emesse intorno alla patogenesi del diabete bronzino desidero brevemente ricordare l'importante funzione del fegato nel ricambio del ferro. È noto dall'esperienza che il 56-60 % del ferro introdotto nell'organismo si deposita nel fegato dove resta allo stato di riserva per essere dispensato all'organismo in misura dei suoi bisogni. Si sa inoltre che se si inietta una soluzione di laccato di ferro in una vena periferica, si uccide un coniglio alla dose di gr. 0,40 per ogni kg. di peso dell'animale, mentre invece se si fa l'iniezione in una vena intestinale la dose mortale è di gr. 1,19, cioè tre volte maggiore. Il ferro che si trova normalmente nel fegato proviene da due sorgenti: dagli alimenti e dalla distruzione del sangue. Il ferro alimentare viene assorbito nel duodeno (Huech), s'elimina poi attraverso l'intestino crasso, in minor quantità attraverso l'emuntore renale, in minima quantità con la bile. Nel fegato, in condizioni normali, il ferro si trova allo stato di un composto designato da Dostre e Floresco sotto il nome di ferrina, è un proteosato di ferro solubile nell'acqua leggermente alcalina, insolubile in alcool e in cloroformio e che non dà le reazioni chimiche del ferro. Allo stato patologico invece il ferro appare sotto una forma svelabile ai reagenti chimici, ha aspetto brunastro, e va sotto il nome di pigmento ocra, di siderina (Quincke), di rubigina (Auscher e Lapique).

Secondo Chalier, Roque, Nové Josserand, la quantità di ferro nel fegato fresco normale sarebbe di gr. 0,33 per mille, mentre in alcuni casi di anemie

perniciose, (nei quali il ferro reagisce alle sostanze chimiche) la proporzione può giungere fino all'1,17 ‰ ed anche in alcuni casi di cirrosi epatica volgare può riscontrarsi pigmentazione 14 volte su 26 (Kretz) 52 su 88 (Gouget).

Ciò che caratterizza lo stato morboso non è tanto la quantità del ferro quanto la forma chimica speciale sotto la quale si trova.

Questa breve premessa ci sarà utile nella trattazione della patogenesi.

* * *

Hanot e Chauffard ritennero che nel determinismo patogenetico del diabete bronzino intervenissero varie influenze. In primo luogo una lesione originaria determinante il diabete, in secondo luogo l'alterazione del sangue e il disturbo circolatorio consecutivi all'arterite diabetica. Questi fattori farebbero risentire la loro azione sulla cellula epatica, causando un grave disturbo nutritivo di essa, alla quale sarebbe imputabile l'enorme produzione di pigmento che infiltra l'organo da dove successivamente verrebbe trasportato, a guisa di embolo, nei differenti visceri.

Letulle propugnò che la causa prima risiedeva nella distruzione della emoglobina per opera dell'iperglicemia; l'emoglobina quindi si sarebbe depositata negli organi interni e nella cute sotto forma di pigmento contenente ferro.

Anche P. Marie sostenne che il pigmento in eccesso, proveniente dalla abnorme distruzione del sangue, si depositerebbe negli organi determinandovi le alterazioni caratteristiche.

Anschutz sostenne che l'emocromatosi, effetto dell'emolisi e di alterazioni cellulari, sarebbe la prima causa della malattia. Le cellule epatiche sovraccariche di pigmento degenerano, quindi si svolge nell'organo un processo reattivo con proliferazione connettivale. Il diabete poi, secondo l'Anschutz, sarebbe la conseguenza di una pancreatite interstiziale cronica, dovuta pure essa, al sovraccarico pigmentario. In quei casi però dove non si riscontrò una manifesta lesione del pancreas l'autore incolpava il fegato stesso della produzione della glicosuria.

Regaud dopo avere premesso che il diabete bronzino deve essere considerato come facente parte del grande gruppo delle emocromatosi e non come una malattia a sè, ritenne che il processo morboso fosse dovuto ad una aumentata emolisi.

Murri, prendendo occasione da un caso clinico, contestò con brillanti osservazioni le teorie precedenti tendenti a costituire in un sintomo della malattia la causa degli altri. Egli si pose allo scopo il seguente quesito. Può uno dei fenomeni morbosi della cirrosi pigmentaria essere la causa degli altri due?

Oppure, più semplicemente: Può il diabete essere la causa dell'emocromatosi e della cirrosi?

Può la cirrosi essere la causa della emocromatosi e del diabete?

Può la emocromatosi essere la causa del diabete e della cirrosi?

L'ipotesi che tende a costituire nella glicosuria il pernio del processo morboso non merita lunga discussione. A parte il meccanismo per il quale la glicosuria potrebbe causare gli altri sintomi e soprattutto l'emocromatosi, è questa, la glicosuria, un sintomo così frequente a riscontrarsi mentre l'emocromatosi è così rara che il ritenere la prima come causa della

seconda non è affatto concepibile con i presupposti logici dell'indagine clinica. Ma questa ipotesi che fu resa possibile probabilmente per il fatto che la glicosuria veniva riscontrata sempre unitamente agli altri sintomi, oppure perchè solo al comparire di questa l'ammalato accorreva dal medico, hanno tolto ormai ogni valore le ricordate constatazioni (Lereboullet e Mouzon, io stesso) di diabete sopravvenuto alla distanza di anni dall'inizio del processo morboso.

Più verosimile apparirebbe il secondo concetto che tenderebbe a fare derivare il diabete e l'emocromatosi dalla cirrosi. Potremmo invero spiegarci, secondo questa ipotesi, come il fegato, leso da sostanze tossiche, andasse incontro ad un processo cirrotico e ne risultasse quindi una grave alterazione del ricambio del ferro con successiva ritenzione e accumulo di questo elemento negli organi. Si comprenderebbe anche come il diabete potesse sopravvenire sia per la lesione epatica sia anche per le lesioni pancreatiche secondarie ai fatti sclerotici dell'organo. E troverebbe pure una spiegazione il fatto che talvolta il diabete possa mancare perchè, secondo quanto sopra abbiamo detto riguardo all'importanza e alla comparsa del diabete, l'osservazione potrebbe essere caduta sia in stadi della malattia, nei quali il diabete non avesse ancora fatta la sua comparsa, sia in stadi finali, precomatosi, nei quali è noto come talvolta la glicosuria possa anche mancare. Ma un'obiezione alla quale invano ci sforziamo di dare una convincente risposta è perchè la cirrosi epatica è un fatto così frequente a riscontrarsi mentre l'emocromatosi è invece così rara.

Rimarrebbe da discutere l'emocromatosi come fatto primo. A questa ipotesi, che fu sostenuta, all'epoca del lavoro del Murri, specialmente dall'Anschutz, il Murri obbiettò che il meccanismo per il quale il pigmento avrebbe dovuto fare degenerare la cellula epatica non era ben chiaro, non solo ma che inoltre i processi regressivi di queste cellule erano molto dubbi ritrovandosi quasi costantemente all'esame istologico la cellula epatica bene conservata nei suoi caratteri morfologici e tintoriali.

Non trovando quindi alcun sintomo della malattia che potesse essere la causa degli altri due, il Murri ritenne che la frequente riunione dei tre sintomi sarebbe dovuta all'avere i singoli processi a comune certe condizioni speciali, che, in parte sono di origine biologica (età), in parte igienica, in parte tossica, ma che convergono tutte nel ledere l'economia degli intimi scambi dell'organismo; egli ritenne che l'insorgenza del processo morboso dovesse ricercarsi in una causa capace di agire contemporaneamente sui tre fatti principali della sindrome e, fondandosi specialmente sul caso da lui osservato, ammise « una generale distrofia degli elementi cellulari del corpo prodotta dalla lenta e ripetuta azione di cause disordinatrici degli scambi materiali, e manifestantesi con una doppia serie di fatti: da una parte con la perdita del potere di bruciare gli idrati di carbonio, con l'acquisto, dall'altra, di due proprietà anormali quali sono quelle di fissare la materia colorante del sangue e di produrre una flogosi interstiziale ».

Landolfi e Severino vennero con le loro ricerche a conclusioni simili, in certi riguardi a quelle sostenute dal Murri e molto vicine a quelle precedentemente sostenute dal Rummo. Essi ammisero che il diabete bronzino fosse dovuto ad una tossinfezione a parassita ignoto, con localizzazione iniziale nella milza o nel tubo intestinale e con produzione dei due veleni; uno siderogeno (per azione emolitica sulle emazie) uno sclerogeno.

Le scorie dell'emolisi insieme col veleno a potere sclerogeno, giungendo nei diversi organi, fegato, pancreas, ecc., determinerebbero in essi delle lesioni più o meno manifeste. Tanto con l'ipotesi del Murri come con quest'ultima del Rummo, Landolfi e Severino si potrebbe spiegare come non agendo le cause perturbatrici degli scambi materiali nel caso del Murri, e gli agenti tossi-infettivi nel caso del Rummo, ugualmente su tutti gli organi, o essendo questi particolarmente resistenti, si avverassero dei casi di tale malattia a sintomatologia incompleta spiegandosi così l'esistenza delle forme fruste sostenute dal Dieulafoy e recentemente dal v. d. Bergh.

A queste teorie possiamo ragionevolmente obiettare che, se una causa distrofica potè essere dimostrata nel caso del Murri, questa stessa causa od una causa tossica o tossi-infettiva non sono certamente facilmente reperibili nell'anamnesi degli ammalati di diabete bronzino, giacchè non potremmo invocare come causa tossica l'alcoolismo che dà costantemente e frequentemente altre forme di cirrosi ben lontane da quelle di cui ci occupiamo.

Palma sostenne che il diabete, la cirrosi pigmentaria, la melanodermia, non erano altro che singoli fatti isolati che solo accidentalmente si trovavano riuniti insieme.

Secondo Foà la cirrosi pigmentaria quanto il diabete dovevano ritenersi come fatti accidentali in unione con l'emocromatosi ma non necessariamente concomitanti dell'emocromatosi stessa la quale può esistere anche in altre condizioni morbose e in mancanza degli altri sintomi che caratterizzano il diabete bronzino. L'emocromatosi poi, dipenderebbe da una lesione delle surrenali alle quali quindi ci dovremmo riferire per spiegare questa pigmentazione che egli chiama pseudo-addisoniana.

Non mi pare che queste teorie meritino lunga discussione; difatti la glicosuria è un fatto così frequente a riscontrarsi che possiamo concepire come possa riscontrarsi associata con altri processi morbosi, ma la cirrosi pigmentaria e la emocromatosi sono due fatti che si riscontrano così raramente che il trovarli associati non può far supporre che esista tra di loro un nesso, un legame causale. Il fatto poi che la glicosuria si accompagni quasi costantemente con essi non può non indurre a pensare che anche per essa esistano degli stretti legami di causa.

Castaigne, Gilbert, Lereboullet, contrariamente alle teorie sostenute, ascriventi ad una lesione della cellula epatica. la causa prima della malattia, partirono dal concetto che il fatto iniziale. cui faranno seguito i sintomi classici del diabete bronzino, fosse l'iperfunzione della cellula epatica. Secondo Castaigne ogni cellula epatica, di fronte al pigmento, non si comporterebbe passivamente lasciandosi infiltrare ma, anzi, attivamente; in altri termini la cellula epatica avrebbe un'attitudine più grande del normale a fissare e trattenere il pigmento che le viene apportato.

Le teorie seguenti, salvo qualche lieve variante, sono ripetizioni di quelle già esposte.

Duvernay, in opposizione a Castaigne. ritenne che la funzione epatica non si dovesse considerare differente nelle comuni emosiderosi da distruzione di sangue in confronto della cirrosi pigmentaria. Egli spiegò il meccanismo di produzione della cirrosi pigmentaria come dovuto ad una spiccata emolisi con formazione di abbondante pigmento che, a fegato sano, potrebbe essere compensata da una sufficiente elaborazione ed eliminazione;

in condizioni invece di lesione epatica il pigmento verrebbe depositato negli organi interni con siderosi viscerale, e nella cute con la comparsa della melanodermia.

Peyton Hous e Oliver ritennero che la deposizione del ferro negli organi fosse dovuta alle cause seguenti: una cirrosi del fegato di origine indeterminata porterebbe ad un turbamento della funzione dell'organo. Il fegato così leso diverrebbe incapace di trasformare completamente il ferro proveniente dalla normale distruzione dei globuli rossi il quale si accumulerebbe nell'organo dando luogo alla pigmentazione. In seguito, col progredire del processo, il ferro depositato altererebbe profondamente le cellule del fegato e del pancreas, ne risulterebbe così una iperplasia secondaria del tessuto connettivo che a sua volta lederebbe il parenchima restante favorendo ancor più l'accumulo di pigmento. Si stabilirebbe quindi, secondo questa teoria, un vero circolo vizioso.

Achard e Léblanc si orientarono pure verso una primitiva lesione del fegato unita ad un processo emolitico. Essi affermarono che, affinchè il pigmento proveniente da un'emolisi abnorme si depositi prima nel fegato e successivamente negli altri organi, sia indispensabile una lesione epatica.

Fiessinger e Laurent si orientarono verso un processo emolitico di origine splenica e su di un deposito delle scorie dell'emolisi nel fegato e negli altri organi, deposito favorito da una maggiore avidità del fegato nel trattenerle o in un suo insufficiente potere eliminatorio.

Gaskel ritiene che esista, se pure non dimostrabile, una distruzione abnorme di globuli rossi connessa con una speciale avidità della cellula epatica nel trattenere il ferro proveniente dall'emolisi.

Bork prendendo in esame alcuni casi da lui osservati di emocromatosi generale, e molti casi presi dalla letteratura, in uno studio anatomo-patologico sull'argomento, viene alle seguenti conclusioni patogenetiche: le varie cause tossiche (alcoolismo, intossicazioni intestinali, tabacco, piombo) incolpate di essere gli agenti della sindrome morbosa, ledono le cellule epatiche in modo tale che esse non elaborano più il ferro normalmente loro apportato ma lo trattengono e l'accumulano. Il grande accumulo di ferro porterebbe a disfacimento le cellule epatiche da solo oppure in combinazione con le sostanze tossiche, e, come conseguenza, si arriverebbe ad una proliferazione connettivale.

Ollivier, in uno studio critico, ritorna al concetto dell'emolisi; la messa in libertà dell'emoglobina è la condizione necessaria al sovraccarico di pigmento dei visceri. Le alterazioni epatiche hanno la loro importanza nella produzione di questa siderosi viscerale, la cellule epatica lesa sarebbe incapace di eliminare i prodotti della disintegrazione dell'emoglobina. Per quanto riguarda la cirrosi essa può essere secondaria a numerosi fattori, alle intossicazioni precedenti, all'azione epatotossica dell'agente emolitico, al riempimento ferruginoso del protoplasma della cellula epatica. Il diabete poi avrebbe l'evoluzione di un diabete pancreatico.

Ricorderemo qui infine alcune osservazioni di cirrosi bronzina legata con altre malattie.

Léon Blúm, Carlier, Alfandary, hanno reso noti due casi nei quali si aveva la triade sintomatica classica del diabete bronzino e nel primo dei quali si aveva la notizia certa dell'infezione luetica contratta qualche anno avanti, nel secondo invece non si aveva notizia di lue pregressa ma il fe-

gato presentava i caratteri speciali di questa affezione. La W. R. risultò negativa in ambedue i malati ma si ebbe una regressione dei sintomi epatici con un trattamento a base di bismuto.

Labbé, Népveux e J. Bezançon riferiscono un caso in cui al seguito di un'enterite gravissima, sostenuta da lamblia intestinalis, si stabilì il quadro della cirrosi pigmentaria.

Anche la patologia sperimentale ha portato il suo contributo alla dibattuta questione. Basandosi sul fatto che iniezione di sangue nel peritoneo o sotto la pelle, o iniezioni di sali solubili di ferro, determinano dei depositi di pigmento ferrico nel fegato, Peyton Rous e Oliver ripresero le ricerche seguendo questo indirizzo. Essi sottoposero dei conigli a delle iniezioni quotidiane di 10, 15 cc. di sangue citratato prelevato da conigli normali. Dopo tre o quattro settimane di trattamento in alcuni animali, sacrificati, fu possibile constatare una leggera siderosi del midollo delle ossa e dei gangli addominali. Nella milza si rinvengono numerosi fagociti inglobanti detriti di globuli rossi. Il fegato non presenta alterazioni pigmentarie. Dopo due mesi di trattamento il fegato e i reni cominciano a presentare piccole deposizioni di ferro, dopo quattro, sei mesi, il fegato si presenta aumentato di volume e vi si rinviene un accenno a proliferazione connettivale. Il ferro si trova depositato in grande quantità nell'organo e vi si riscontra pure il pigmento bruno che non dà le reazioni del ferro. Le granulazioni si riscontrano alla periferia delle cellule epatiche, nei capillari e nelle cellule del Kupfer. Forte deposizione di emosiderina sotto forma di grossi granuli si trova nella milza dove si avvera un'atrofia dei follicoli. Nel pancreas non si osservano fatti sclerotici ma una deposizione lieve di pigmento nelle cellule acinose, siderosi generalizzata si ha nel parenchima renale. Il midollo osseo, i gangli linfatici, il miocardio sono infiltrati di pigmento. Nella cute non si rinviene pigmento nell'epidermide ma lo si riscontra nelle cellule connettive del corion. La pelle del coniglio bianco è divenuta bruna.

Hanno la emosiderosi umana e questa siderosi sperimentale qualche fatto a comune? La deposizione di ferro nei visceri, salvo qualche differenza di grado e di sede, è simile in ambedue ma nella seconda si ha la mancanza di glicosuria e di una manifesta cirrosi. Un'altra differenza riguarda il decorso della malattia che, mentre nella emosiderosi porta inesorabilmente alla morte, nella forma sperimentale invece è compatibile con un ottimo stato di vita. In conclusione si possono negli animali produrre con iniezioni di sangue, ripetute almeno per quattro, sei mesi, delle lesioni che hanno qualche punto di contatto con l'emocromatosi ma, mentre negli animali si può invocare un'enorme distruzione di sangue come causa delle lesioni, questa causa, benchè sostenuta da varii autori, non può oggi essere più invocata con sufficiente fondamento.

Considerazioni.

Da questo rapido cenno sulla patogenesi di questa interessante malattia risulta che gli autori più moderni pongono in primo piano l'alterazione del fegato e la pigmentazione considerando il diabete come un fatto puramente secondario. Le più recenti vedute ammettono in conclusione che una parte importante debba ascriversi all'emolisi, emolisi che però non sarebbe suf-

ficiente da sola a determinare l'enorme accumulo di pigmento se il fegato non prendesse esso pure parte al processo.

L'ipotesi di una cirrosi primitiva quale causa del processo morboso è stata già precedentemente trattata ed ho allora esposto le ragioni che inducevano ad escluderla.

Un'ipotesi che merita ancora di essere attentamente esaminata, anche perchè tuttora sostenuta da molti AA., è la emocromatosi come causa prima della malattia. Gli autori che ammisero questa ipotesi la basarono su una esistenza di una diminuita resistenza dei globuli rossi o sulla presenza di emolisine nel sangue. Ricerche successive hanno però indubbiamente dimostrato che nè alterazioni della resistenza globulare nè presenza di emolisine nel sangue si riscontrano in questa malattia. Ciò non ostante però l'ipotesi di un'emolisi viene ancora oggi fortemente sostenuta, specialmente da autori francesi, arrivandosi a dire (Brulé) che i fenomeni di emolisi quali possono riscontrarsi in vita sono ben differenti da quelli che siamo abituati a mettere in evidenza con le nostre prove di laboratorio, per cui secondo il Brulé non sarebbe sufficientemente negata l'esistenza di un'emolisi. Appare da quest'ultimo concetto non molto chiaro però come, mentre in altre malattie (ittero emolitico, anemia perniciosa) i fatti emolitici siano facilmente dimostrabili, questi stessi fatti non lo siano, pure essendo presenti, soltanto nella cirrosi pigmentaria. Nè si potrebbe poi negare che di fronte a un'emolisi il sangue dovrebbe in certo qual modo risentirne, sia con una diminuzione del numero dei globuli rossi, sia con qualche fatto rigenerativo. Io ho infatti ricercato accuratamente questi fenomeni ma di essi non ho potuto avere la minima dimostrazione.

Dalla letteratura si apprende come esistano due casi (Both, Murri) con un quadro tipicamente anemico, Kuhl trovò in un suo caso un'aumentata distruzione del sangue connessa con fatti rigenerativi. Una manifesta diatesi emorragica esiste solamente nel caso di Hindenlang sotto forma di Morbo di Werloff. In ulteriori osservazioni, Herzemberg, Hintze, Abbot trovarono contenuto emorragico nello stomaco, nell'intestino oppure in cavità sierose. Per contro esistono tutte le altre osservazioni di cirrosi pigmentaria nelle quali non si rinvenne traccia nè di anemia nè di fatti emorragici.

Da ciò possiamo concludere che nel prevalente numero dei casi, alla deposizione di emosiderina negli organi, non corrisponde alcuna diminuzione dei globuli rossi del sangue e che inoltre nei casi in cui vennero riscontrati fatti emorragici, questi hanno, nella formazione dell'emosiderina un'importanza del tutto secondaria. In questi casi il sangue fuoriuscito viene assorbito come emosiderina dai gangli linfatici di dove, poi, apportato ai vari altri organi, contribuirà eventualmente al processo della generale emocromatosi ma non ne costituirà parte essenziale. E' questo il fatto che viene espresso dagli autori tedeschi con il nome di metastasi pigmentaria.

Inoltre, nelle forme di anemia perniciosa o di ittero emolitico, dove si avvera un'enorme distruzione di sangue, possiamo trovare deposizioni di emosiderina negli organi ma con caratteri di quantità e di sede differenti da quelli che si riscontrano nella cirsosi pigmentaria.

Borch, che particolarmente si è occupato della questione in alcuni casi di anemia perniciosa ha dimostrato che l'emosiderina è depositata negli organi in quantità molto minore che nella cirrosi pigmentaria e che inoltre gli organi dove più si avvera questa deposizione di ferro sono i reni, il mi-

dollo osseo, il fegato ed anche la milza mentre invece nella seconda, nei reni si trovano solo traccie di ferro, scarsa quantità si trova nella milza, quantità varie ma non rilevanti si trovano nel midollo osseo, grandi quantità nella pelle.

Quindi in queste due forme di emosiderosi abbiamo oltre che una differente quantità di pigmento anche una speciale elettività di sede.

Esclusi quindi oltre il diabete ed una lesione epatica, anche l'emolisi come causa del complesso morbo descritto da Hanot e Chauffard dovremmo pensare che una concezione unitaria della malattia non sia possibile?

Io credo che una valutazione attenta e precisa di alcuni fatti obbiettivi, i quali andrò esponendo, possa portare alla costruzione di un'ipotesi assai bene fondata e che resista alla critica.

Se dunque non si riscontrano nella malattia fatti emolitici dovremo indirizzare le nostre ricerche verso il ricambio fisiologico del ferro e pensare che l'organo deputato al ricambio di questo elemento non proceda più come di norma.

In un'osservazione restata classica, Garrod, non riscontrò ferro nelle feci e nelle urine di un diabetico bronzino.

Dobbiamo quindi pensare ad un'impossibilitata eliminazione di questo elemento?

Invero noi sappiamo che con l'alimentazione si introducono quantità di ferro variabili (10 mmgr. secondo Stockmann, da 12 a 19 secondo Shermann), sappiamo inoltre che il solo fegato di un diabetico bronzino può contenere oltre 30 gr. di ferro (gr. 38,7 secondo Anschutz, Hess e Zurhelle).

Ciò posto si comprende come, anche ammettendo che gli altri organi non partecipassero al processo, occorrerebbe un tempo lunghissimo perchè 30 gr. di ferro si depositassero nel fegato. Poichè però si ammette generalmente che la durata della malattia sia breve, l'ipotesi ricordata non venne accettata ritornandosi invece al concetto di una necessaria emolisi.

Io credo invece che un fatto di grande importanza, sul quale già ho richiamato l'attenzione, sia appunto (come dimostra il nostro caso) la lunga durata della malattia.

Ricordo quindi ancora, come nel mio ammalato comparve il diabete sette anni dopo che gli altri sintomi della malattia erano già manifesti, e, poichè in questi anni nè il fegato nè la colorazione subirono notevoli cambiamenti, ciò fa supporre che il processo morboso avesse avuto inizio molti anni prima tanto da rendere verosimile la notizia anamnestica secondo la quale già all'epoca del servizio militare fu riscontrata una tumefazione del fegato. Ora in nessuna forma delle cirrosi epatiche conosciute si avvera un decorso così lungo come nel mio caso e compatibile con discrete condizioni di vita.

La prova dell'emoclasia digestiva ha dato risultato negativo comportandosi il fegato come di norma.

E che la prova sia stata esente da errore ci è dimostrato dal fatto seguente: Widal, Abrami e Jancovesco, al tempo in cui resero nota la loro prova per la funzionalità epatica, su 36 casi esaminati di lesioni del fegato, ebbero sempre risultati positivi; l'unica volta in cui invece il risultato fu negativo fu appunto in un caso di cirrosi pigmentaria.

Il risultato di questa prova e di quella di Fiessinger e Walter, concorda anche, del resto, con i reperti anatomo-patologici dai quali si apprende

come la cellula epatica conservi abbastanza bene i propri caratteri morfologici e tintoriali alterandosi solo quando il sovraccarico pigmentario raggiunga gradi elevatissimi.

Una lesione epatica di durata così lunga e nella quale soprattutto l'organo conserva sempre un certo grado di funzione, non è compatibile certo con una delle cause tossiche sostenute dai varii AA.

La ricerca del ferro nel sangue ha dato luogo, nel mio caso, ad una quantità di ferro normale od anche superiore alla norma mentre, analogamente a Garrod, nelle urine non ho riscontrato presenza di ferro e traccie minime ho riscontrato nelle feci (pure essendo presente in queste del sangue). Dobbiamo quindi, in base a queste ricerche e alle precedenti considerazioni, pensare che il ferro per un'alterazione particolare degli organi deputati alla sua elaborazione non venga più eliminato come di norma e si accumuli invece nei varii organi. Non dobbiamo qui intendere la mancata eliminazione del ferro come dovuta ad un'avidità maggiore di questi organi (segnatamente del fegato) a trattenerlo, ma nell'impossibilità da parte di quelli di eliminarlo, impossibilità forse dovuta a mancata elaborazione.

Solo con l'attribuire alla malattia una durata molto lunga appare chiaro come piccole quantità di ferro giornalmente apportate al fegato possano in esso e negli altri organi depositarsi dando luogo, sia per la loro presenza di elementi estranei, sia per fatti regressivi cellulari secondari alla fortissima infiltrazione pigmentaria, ad una reazione proliferativa e sclerotizzante dei connettivi intercellulari.

Si comprende così come la colorazione della cute sia un fatto secondario alla deposizione negli organi interni, e come il diabete sopravvenga tardivamente, quando cioè e nel fegato e nel pancreas si saranno determinate delle alterazioni tali per cui il primo viene a perdere la proprietà di fissare il glucosio, nel secondo si avvera un'atrofia delle isole di Langherans.

Per la dimostrazione di questa ipotesi, e cioè della deposizione di ferro negli organi interni come primo fatto nell'evoluzione del processo morboso, occorrerebbe che al tavolo anatomico potessimo riscontrare un caso nel quale fosse solo presente *all'inizio* la deposizione di ferro in questi organi, deposizione non ascrivibile ad una causa emolitica. Casi di questo genere sono, come ben si comprende, rarissimi a riscontrarsi.

Esiste solo un'osservazione di Herzemberg il quale cita il caso di un individuo morto per avvelenamento da salcicce e nel quale, come reperto casuale di autopsia, venne trovata all'inizio la pigmentazione dei visceri. Esisteva cioè solo un sintomo della malattia. Di connettivo, nel fegato, si aveva appena inizio di proliferazione.

Due casi simili sono descritti da Hintze ma questo autore non si preoccupa di darne una spiegazione.

Questi reperti, quanto mai dimostrativi, portano un valido contributo alla mia tesi, ma, con l'ammettere la deposizione di pigmento come fatto primo nella genesi del processo morboso, il problema non può dirsi ancora risolto. Difatti se noi non ammettiamo, e abbiamo visto per quali ragioni, una lesione epatica causata da tossici, come è che il fegato non adempie più regolarmente al ricambio del ferro permettendo che questo si depositi in esso e negli altri organi in grande quantità?

A questa domanda, che è direttamente collegata con le cause del processo morboso, risponderò più oltre. Accennerò ora invece ad un fatto non

privo di importanza, e cioè donde proviene il ferro che sovraccarica gli organi.

Già ho ammesso la derivazione di questo ferro da quello del normale ricambio che, come è noto, deriva da due fonti, dall'alimentazione e dalla disintegrazione dell'emoglobina. Si sa inoltre che, in condizioni normali una quantità di ferro pressapoco uguale a quella introdotta con gli alimenti viene espulsa nelle 24 ore.

Ciò posto è lecito domandarsi se il ferro che infiltra gli organi deriva da quello alimentare o da quello del ricambio emoglobinico o, infine, da ambedue queste vie.

Si comprende subito come, a formula ematologica normale, ciò che quasi costantemente si riscontra in questa malattia, tutto il ferro proveniente dal ricambio emoglobinico e dall'alimentazione non può depositarsi negli organi, poichè in questo caso ci troveremmo di fronte ad un'anemia per mancanza di ferro, anemia da considerarsi non già come causa ma come effetto della malattia.

Se però il deposito pigmentario derivi da una fonte piuttosto che dall'altra e cioè dal ferro emoglobinico o da quello alimentare è ben difficile il dirlo. E' al momento attuale, ancora così poco conosciuto il metabolismo del ferro, che non possiamo con convinzione esprimere un'opinione in proposito sufficientemente fondata.

Ad ogni modo alla denominazione di emocromatosi mi sembra più logico sostituire quella di siderocromatosi limitandosi quest'ultima all'obiettività dei fatti e non implicando in se stessa l'origine del pigmento.

Ritornando ora alle cause che determinano il deposito di ferro negli organi, in base alle considerazioni finora svolte (in special modo basandosi, per quanto il mio caso dimostra sul lento decorso della malattia, sull'assenza di fatti emolitici, sulla mancata eliminazione di ferro, sulla relativamente conservata funzionalità epatica, e sulle piccole quantità di ferro che normalmente vengono apportate al fegato), *io credo che la ragione prima della deposizione del ferro negli organi debba ricercarsi in un'alterazione costituzionale di quel sistema cellulare cui spetta la elaborazione del ferro.* Non dunque una lesione epatica intesa nel senso di Hanot e Chauffard e riconoscente una causa tossica, e neppure una maggiore avidità del fegato nel trattenere il ferro apportatogli, secondo Gilbert e Castaigne, ma una disgenesi pigmentaria di origine costituzionale sarebbe la base della cirrosi pigmentaria del fegato. Questa ipotesi, sorta dall'osservazione clinica, si avvicina alle vedute di Eppinger su di un'impossibilitata eliminazione del ferro per lesione primitiva dei siderociti, e troverebbe conferma in parte nel caso ricordato di Herzemberg e più nei casi di Wegner, di Frisch e di Uhlenbruck i quali AA. riscontrarono la malattia familiare. Wegner infatti riferisce di due fratelli affetti da generale emocromatosi, che già in gioventù presentarono un colorito cutaneo grigiastro e il padre dei quali presentò pure, in età avanzata, pigmentazione della cute e venne a morte per malattia di fegato. In uno di questi casi l'autopsia dimostrò emocromatosi generale. Frisch oltre che nel suo caso (che mostrò istologicamente tipiche deposizioni pigmentarie ed una cirrosi del fegato e del pancreas) potè constatare come pure in sette fratelli esistesse fino dalla nascita un colorito scuro della cute. In due di questi fratelli fu potuta constatare in vita, con sicurezza, la presenza di una cirrosi epatica.

Uhlenbruck riporta il caso di un uomo, negli ascendenti del quale si riscontravano spesso malattie di fegato e nel quale insorse il quadro della cirrosi pigmentaria del fegato con glicosuria.

E' bensì vero che la malattia, in genere, si presenta nell'età media, ma questo succede probabilmente perchè solo allora le alterazioni degli organi interni, fegato e pancreas in primo luogo, rendono possibile l'insorgere del diabete, per il quale il malato ricorre in generale al medico, ma è pur logico ammettere che già da molti anni la deposizione di ferro negli organi interni si fosse iniziata.

Quale sia ora questo sistema cellulare che presiede alla lavorazione del ferro non è certo facile dimostrarlo; se si pone mente però che esistono alcune affezioni discromiche della pelle per pigmentazione emosiderinica (malattia di Schamberg, purpura anulare telangectasica di Maiocchi, dermite pigmentaria e purpurica di Favre-Chaix) dovute secondo la maggior parte degli AA. a distruzione locale di globuli rossi e nelle quali si invoca (Diss) una speciale predisposizione degli elementi del sistema reticolo-endoteliale nel trattenere questo pigmento che altrimenti scomparirebbe, come avviene nelle comuni porpore, è molto verosimile che all'intervento degli elementi del sistema reticolo endoteliale, diffusi in tutto l'organismo e specialmente nel fegato, spetti una parte molto importante nella genesi del processo morboso.

Un altro punto resta da chiarire: nell'anamnesi dei diabetici bronzini si rinviene in genere un agente tossico (più spesso l'alcool, talvolta il tabacco, due volte il piombo, altre volte disturbi nutritivi). Quale importanza devesi ascrivere a queste sostanze nella genesi della malattia?

Per vero il ricorrere frequente dalla cirrosi pigmentaria con l'alcoolismo in specie, induce ad invocare tra di essi un qualche rapporto; d'altra parte il ricorrere così frequente dall'alcoolismo e, corrispettivamente dalla cirrosi di Laennec, con l'estrema rarità del diabete bronzino fanno male comprendere che esista un rapporto causale tra questi due fatti. E' bensì vero che nei cirrotici secondo le recenti ricerche di Dominici, il ferro nel sangue è in lieve aumento, ed è inoltre noto da tempo che in questi ammalati si può riscontrare una certa quantità di ferro nel fegato, ma mai in questi ammalati si riscontrano enormi depositi di ferro negli organi come nella cirrosi pigmentaria. Per cui se anche negli ammalati di fegato si riscontra un'alterazione, sia pure lieve, del ricambio del ferro, questo si spiega pensando che è ben logico che la funzione marziale del fegato segua il decorso delle altre funzioni gravemente colpite.

Coll'ammissione di un'origine costituzionale nella patogenesi della malattia potremmo ascrivere ai veri tossici un'azione di aggravamento del processo morboso, non escludendo però del tutto che gli elementi deputati al ricambio del ferro, se anche non impotenti, soltanto meno atti, per causa costituzionale, alla loro funzione, potessero convertire (per azione di agenti tossici ad azione prolungata) questa loro *minus funzione* in impotenza assoluta.

Con l'ammissione della tesi costituzionale si spiegano, mi sembra, una serie di fatti che restano ancora oscuri e cioè la mancanza di fatti emolitici, la mancata eliminazione di ferro, perchè il ferro del fisiologico ricambio, pure in piccola quantità, possa dar luogo all'accumulo pigmentario.

Chiuderò questo studio con qualche parola sul pigmento bruno che non dà le reazioni del ferro e sul quale già ho diffusamente parlato in principio.

E' noto che nella cirrosi epatica di Laennec si può riscontrare una iperpigmentazione della cute, limitata in genere al volto.

Posto questo, male si comprende come in una lesione epatica come quella della cirrosi pigmentaria che, presa isolatamente, è senza dubbio meno grave di quella di Laennec, si debba verificare una pigmentazione bruna generalizzata mentre questa invece non si verifica nelle altre forme di cirrosi del fegato nelle quali l'alterazione del ricambio dello zolfo e delle sostanze proteiche (tesi affacciata dai sostenitori della dualità del pigmento) è senza dubbio più grave che nella cirrosi ipertrofica pigmentaria.

Il fatto poi che proprio in questa malattia nella quale sta in primo piano l'alterazione al ricambio dei ferro, si riscontri accanto ad un pigmento sicuramente contenente ferro un altro pigmento che di questo elemento non dà le reazioni, ci fa riavvicinare alla vecchia concezione di v. Recklinghausen e alla più moderna di Mackenzie, Blanton, ecc., sulla identità dei due pigmenti.

Se poi l'emosiderina e l'emofuxina (i nomi ne indicano già nella concezione degli AA. la derivazione ematica) derivino dalla emoglobina del normale ricambio o non piuttosto dal ferro alimentare, è questa una questione che precedentemente ho sfiorato ma nella quale non mi sono sentito ancora la forza di addentrarmi.

CONCLUSIONI.

Riassumendo ora brevemente il risultato di questo studio, le conclusioni cui, dall'esame del mio caso, parmi essere autorizzato a giungere, sono le seguenti:

1) La durata del processo morboso è, verosimilmente, molto più lunga di quanto normalmente si creda.

2) Nella successione dei sintomi sta in primo piano la siderocromatosi, seguono la cirrosi del fegato e il diabete.

3) Il diabete è solo un fatto secondario e non necessariamente presente nel quadro nosografico del diabete bronzino al quale quindi meglio si addice la denominazione di cirrosi pigmentaria del fegato.

4) Il diabete deve considerarsi come dovuto a lesioni del pancreas in primo luogo ed anche del fegato.

5) La deposizione di pigmento nella cirrosi pigmentaria (alla quale anzichè di emocromatosi meglio si conviene il nome di siderocromatosi) non dipende da fatti emolitici essendo bene differenti i suoi sintomi ed i reperti anatomo-patologici da quelli della deposizione di ferro negli organi quali si riscontrano ad es. nell'ittero emolitico o nell'anemia perniciosa.

6) Noi dobbiamo considerare l'emocromatosi come un disturbo del ricambio fisiologico del ferro.

7) Questo disturbo non deve ricercarsi in una lesione epatica da cause tossiche ma deve essere considerato come dovuto ad incapacità, o minus capacità, costituzionale degli elementi deputati all'elaborazione ed eliminazione del ferro, elementi appartenenti verosimilmente al sistema reticolo-endoteliale.

A questo fenomeno darei il nome di disgenesi pigmentaria di origine costituzionale.

8) Le sostanze tossiche, di cui si ha notizia nell'anamnesi di questi ammalati, possono avere, nella genesi del processo morboso, un'azione aggravante, forse anche determinante in soggetti già resi costituzionalmente meno atti all'eliminazione del ferro.

9) I due pigmenti che, in varia sede, si riscontrano negli organi dei cirrotici pigmentari sono verosimilmente della stessa natura.

Credo che queste mie ricerche, che mi auguro siano riprese, anche sperimentalmente, avendo considerato il problema da un punto di vista nuovo, abbiano portato un contributo non privo di interesse alla tanto discussa patogenesi della cirrosi ipertrofica pigmentaria del fegato.

RIASSUNTO.

Da un caso di cirrosi ipertrofica pigmentaria del fegato con diabete, capitato alla sua osservazione, l'A. prende occasione per trattare della patogenesi di questa interessante e rara affezione e, dopo avere brevemente esposto le teorie emesse in proposito, ritiene, in base al caso da lui osservato, che l'insorgere del processo morboso debba ricercarsi in un disturbo del ricambio fisiologico del ferro dovuto ad incapacità o a minorata funzione, di origine costituzionale, degli elementi di quel sistema cellulare deputato all'elaborazione del ferro, elementi cellulari appartenenti verosimilmente al sistema reticolo-endoteliale.

Pisa, 15 novembre 1930.

BIBLIOGRAFIA.

Achard. *Cirrhose pigmentaire*. Journ des praticiens, n. 2, 1922

Achard et Foix. *Deux cas d'amibiase hépatique en foyers disséminés avec cirrhose hypertrophique*. Arch. de méd. exp. et d'Anat. Pathol., t. XXVI, n. 4, 1914.

Achard et Leblanc. *Cirrhose bronzée*. Soc. méd. d. hôp. de Paris, 23 dic. 1921.

Althausen et Kerr. *Diabète bronzé*. Endocrinology, oct. 1927.

Auscher et Lapique. Soc. de Biol. de Paris, 1897.

Auschutz. *Ueber den Diabetes mit Bronzenfärbung der Haut: zugleich ein Beitrag zur Lehre von der allgemeinen Hämocromatose und der Pankreasschrumpfung*. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 62, 1899.

Arneth. *Ueber insulin resistente diabetiker*. Berl. klin. Woch., IV, 1925, pag. 1169.

Azerad et Nigay. *Diabète bronzé*. Pratique Méd. Franç., aprile 1928.

Blanton W. et Healy. *Quatre cas d'hémosidérose généralisée*. Arch. of Internal Med., t. XXVII, n. 4, 1921.

Blum, Carlier et Alfandary. *Deux cas de diabète bronzé avec syphilis du foie*. Soc. de Méd. du Bas Rhin, 29 maggio 1926.

Bork K. *Zur Lehre von der allgemeinen Haemochromatose*. Virch. Arch., Bd. 269, 1928.

Both. Citato da Bork.

Castaigne. Soc. Méd. des hôpit. de Paris, 1907.

Chalier J., Nové Josserand. Citato da Jappelli.

De Massary. *La cirrhose pigmentaire*. Gaz. des hôpit., n. 34, 1923.

Diss. *Les hémosideroses cutanées*. Thèse de Strasbourg, Ed. Univer., 1930.

Fiessinger et Laurent. *Diabète bronzé*. Annal. de Méd., 1914-1915.

Foà. *Lezioni di Anat. Patol.* Torino, 1902-1903.

Frisch. Citato da Bork.

Garrod. Citato da Rouillard.

Gasbarrini. *Il diabete mellito*. Minerva Medica, n. 17, 1928.

Gilbert, Castaigne et Lereboullet. Soc. de Biol. de Paris, 1900.

Gouget. *Pigmentation des muqueses dans la cirrhose pigmentaire*. Soc. Méd. des hôp de Paris, 2 febbraio 1912.

GRYNFELT et HÉDIN. *Hémosidérose et fonction martiale du foie chez les embrions des mammifères.* Soc. des Scienc. méd et biol. de Montpellier, giugno 1923.
HANOT et CHAUFFARD. Revue de Méd., 1882.
HANOT et SCHACMANN. *Sur la cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré.* Arch. de Physiol., 1885, 1° semestre.
HERZEMBERG. *Ueber Haemochromatose. (Mit besonderer Berücksichtung des Fe. Pigments im Gehirn).* Virch. Arch., Bd. 260, 1926.
HESS et ZURHELLE. *Klinische und pathologische anatomische Beitrage zum Bronzendiabetes.* Zeitschr. f. Klin. Med., t. LVII, 1905.
HINDENLANG. *Pigmentinfiltration in Lymphdrüsen Leber und anderen Organen in einen Fall von Morbus Maculosus Werlhofii.* Virch. Arch., Bd. 79, 1880.
HINTZE. *Ueber Hämochromatose.* Ibid., Bd. 139, 1895.
HIRSCH. *Ueber einen Fall von Bronzendiabetes.* Med. Klin., 1926.
JEANSELME. Soc. Méd. des hôpit. de Paris, febbraio 1897.
JAPPELLI. *Cirrosi ipertrofica pigmentaria. (Diabete bronzino).* La Riforma Medica, 1914.
KRETZ. Cit. da ROUILLARD.
LABBÉ M. *Le diabète bronzé.* Arch. des mal. du tube digest., n. 7, 1912.
LABBÉ et BITH. *Un cas de diabète bronzé*, Soc. Méd. des hôp. de Paris, febbr. 1912.
LABBÉ, NEPVEUX et BESANÇON J. *Cirrhose pigmentaire du foie et lambliase intestinale.* Ibid., luglio 1929.
LANDOLFI e SEVERINO. *Ricerche comparative chimiche ed istochimiche nella cirrosi ipertrofica pigmentaria e nel morbo di Addison.* La Riforma Medica, 1907.
LEREBOULLET et MOUZON. *Le diabète sécondaire dans la cirrhose pigmentaire.* Soc. Méd. des hôpit. de Paris, dicembre 1921.
LETULLE. Ibid., 1897.
LOEPER, DECOURT et OLLIVIER. *Sur la mélanodermie des cirrhotiques.* Ibid., marzo 1926.
LOEPER et RAVIER. *Les pigments dans la cirrhose bronzée.* Ibid., luglio 1928.
LOEPER, RAVIER et LESURE. *Des deux pigments du diabète bronzé.* Progr. Med., sett. 1928.
MARGAIN. *Contribution à l'étude de l'origine du pigment dans le diabète bronzé.* Revue de Médecine, XXV, 1905.
MARIE. Soc. Méd. des hôpit. de Paris, 1895.
MURRI. *Del diabete bronzino.* Riv. Crit. di Clin. Med., 1901.
OLLIVIER J. *La cirrhose pigmentaire. (Étude critique).* Thèse de Paris. Ed. Marétheux.
PALMA. *Zwei Fälle von Diabetes mellitus mit Lebercirrhose.* Berl. Klin. Woch., n. 34, 1893.
PARKER. *Case of Bronzendiabetes.* Brit. Med. Journ., 2, 1903.
PAVIOT, CHEVALIER et REVOL. *Examen chimique d'un diabète bronzé.* Journ. de Méd. de Lyon, maggio 1929.
POLLAK. Citato da MOHR et STAHELIN.
PORGES. Ibid.
PEYTON ROUS et OLIVER. *Experimental Hämochromatosis.* Stud. of from the Rockfel. Inst., t. XXXII, 1920.
v. RECKLINGHAUSEN. *Ueber Hämochromatose.* Citato da ANSCHUTZ.
REGAUD. Soc. Méd. des hôp. de Paris, 1897.
ROQUE, CHALIER et NOVÉ JOSSERAND. Journ. de Phys. et de Path., gennaio 1913.
RENDU et DE MASSARY. Soc. Méd. des hôpit. de Paris, febbr. 1897.
ROUILLARD. *Cirrhose pigmentaire et hémochromatose.* La Presse Méd., aprile 1922.
RUMMO. La Riforma Medica, n. 42-43, 1886.
RUDINGER e FALTA. Citati da MOHR et STAHELIN in: *Trattato di Medicina Interna*, vol. IV, Soc. Ed. Libr. Milano, 1914.
SCHAW, DUNN et MAC SHELLING. *Discussion on Hemochromatosis.* Brit. Med. Journ., 12 nov. 1921.
UHLEMBRUCH. *Familiäre Hämochromatose mit Melanurin.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 167, 1930.
VAN DER BERGH. *Diabète bronzé fruste.* Klin. Woch., 4, 1929.
WEGNER. Citato da BORK.
WIDAL, ABRAMI et JANCOVESCO. *L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique.* La Presse Méd., n. 91, 1920.
VILLARET et BESANÇON J. In *Nouveau Traité Méd.* de ROGER, WIDAL, TEISSIER, fasc. XVI. Masson, éd., Paris, 1928.

III.

OSPEDALE PROV. DI S. MARIA DELLA PIETÀ PER LE MALATTIE MENTALI IN ROMA
Direttore: Prof. A. GIANNELLI.

Contributo clinico alla conoscenza della malattia di Simmonds (cachessia ipofisaria).

Prof. FAUSTO COSTANTINI.

Se la malattia che da Simmonds prende il nome (altrimenti denominata cachessia ipofisaria) era stata prima di questo autore già da altri intraveduta, bisogna però riconoscere che a lui spetta il merito di averla individuata non solo dal lato clinico, ma dal lato etiologico, patogenetico, e anatomo-patologico. Sia nel lavoro di Graubner che nella bella monografia più recente di Di Guglielmo sono riferiti i casi che, prima della comunicazione fatta da Simmonds alla Società Medica di Amburgo nel gennaio 1914, erano stati osservati dai vari autori.

Quelli che, secondo Di Guglielmo, possono riferirsi sicuramente alla malattia in questione, appartengono a Rosenthal, Ponfick, Messedaglia, Sainton e Rathery, mentre altri sono da considerare come dipendenti piuttosto da lesioni pluriglandolari.

Se Simmonds già fin dalla prima pubblicazione aveva potuto delineare il quadro clinico e anatomo-patologico e stabilire l'etiologia e la patogenesi, egli nei successivi lavori riferisce altri casi della nuova forma, i quali gli permettono di sviluppare e consolidare meglio i suoi concetti. E non pochi altri osservatori confermano con nuovo materiale clinico ed anatomo-patologico le vedute e gli enunciati di Simmonds, tanto che Graubner già nel 1925 può raccogliere trentaquattro casi di tale malattia aventi tutti il controllo dell'autopsia.

A questi vanno aggiunte le osservazioni cliniche di malattia di Simmonds senza reperto anatomo-patologico, nelle quali peraltro la esattezza della diagnosi clinica è confermata dal successo della terapia ipofisaria. Tra i casi di tal genere più recenti ricordo quello di Di Guglielmo e un altro di Herman.

Se però la casistica della malattia di Simmonds, dato il tempo trascorso dalla sua individualizzazione, può dirsi relativamente copiosa, non bisogna per altro credere che essa sia molto facile ad osservarsi.

Dopo infatti la monografia di Di Guglielmo apparsa nel 1928, a me non è riuscito di trovare nella letteratura che qualche altro caso oltre quello di Herman già citato.

Si trovano poi nella stessa casi di reperti accidentali di autopsia, nei quali mancò un'esatta osservazione clinica, come quelli di necrosi ischemica dell'ipofisi studiati dal lato anatomo-patologico e patogenetico da Verga.

Non sarà quindi opera del tutto vana se aggiungerò un caso da me osservato e studiato clinicamente nell'Ospedale Provinciale di S. Maria della Pietà per le Malattie Mentali in Roma.

Anamnesi. — R. E., di anni 54, vedova, donna di casa.

Padre bevitore, morto di cirrosi epatica; madre morta per affezione cardiaca. Un fratello e cinque sorelle tutti viventi e in buona salute.

Non risultano nel gentilizio malattie nervose e mentali.

Nata a termine, da gravidanza regolare, ha avuto sviluppo fisico e psichico normale.

A diciannove anni andò a nozze ed ha avuto otto figli, dei quali sette viventi e sani, uno morto poco dopo la nascita per infezione ombelicale; due aborti di 2-3 mesi. Gli ultimi parti si sono accompagnati a notevoli perdite di sangue e dopo l'ultimo parto, avuto a trentaquattro anni, vi è stata completa scomparsa delle mestruazioni per due anni. Queste poi tornarono abbondanti ed irregolari per scomparire definitivamente a trentasette anni.

Dopo l'ultimo parto cominciò a dimagrare, a perdere i peli alle ascelle e al pube e, sebbene in misura molto minore, anche i capelli. Dopo alcuni mesi le regioni ascellari e pubica erano pressochè glabre.

Nello stesso tempo le caddero anche alcuni denti ed altri divennero guasti, ma soprattutto quello che impressionò i parenti e i conoscenti fu il notevole e rapido dimagramento e «l'aspetto da vecchia» che essa venne assumendo.

Parimente dopo qualche mese dall'ultimo parto ebbe disturbi neuro-psichici, consistenti sopratutto in tirature al capo e senso di confusione, insonnia, debolezza generale, inappetenza, depressione dell'umore, smania, crisi di ansia e di agitazione, durati circa tre anni. Fu per essi anche ricoverata in casa di salute.

Si rimise poi nelle condizioni mentali, ma non nelle fisiche e non ha mai riconquistato, sia pure parzialmente, il suo peso e il suo aspetto; così pure la debolezza generale ha sempre persistito.

A quarantotto anni ricadde di nuovo malata con disturbi psichici, consistenti sopratutto in crisi di agitazione, con grida, pianto e talora anche tendenze impulsive, ed allucinazioni. Fu ricoverata in varie case di salute e da ultimo nell'Ospedale Provinciale, dove entrò il 5 dicembre 1928.

Esame obbiettivo. — L'osservatore è colpito subito dalle condizioni generali scadentissime, cachettiche della ricoverata e dal suo aspetto spiccatamente senile.

Infatti la cute è bianco-cerea, arida, avvizzita e si solleva ovunque in ampie pliche. Il pannicolo adiposo può dirsi scomparso. Le masse muscolari sono universalmente e gravemente ridotte di volume e flaccide.

Numerosissime e assai pronunziate rughe solcano la faccia in ogni senso, sì che la fisionomia della paziente appare quella di una donna in età molto avanzata (fig. 1).

I capelli sono diradati, di colorito grigio-castano. Anche le sopracciglie sono molto diradate. Mancano completamente i peli alle regioni ascellari; pressochè completamente alla regione pubica. Parimenti mancano parecchi denti; altri sono guasti.

Le unghie delle dita delle mani sono notevolmente incurvate, sia nel senso laterale che in quello longitudinale.

L'esame degli organi interni, al di fuori dei segni di una modica arteriosclerosi dell'aorta, non fa riscontrare nulla di anormale. Polso piccolo ma regolare, all'oscillometro di Pachon: Px 110, Pn 70, pressione quindi bassa.

I genitali esterni, appaiono manifestamente atrofici; anche l'utero all'esame ginecologico appare ridotto di volume.

L'esame del sangue fa rilevare i caratteri di un'anemia secondaria ed eosinofilia (6 %).

Le urine delle 24 ore si aggirano intorno ai 700 cmc. Peso specifico 1010. Reazione acida. Urea 10,45 per mille. Acido urico 0,28 per mille. Urati scarsi. Creatinina 0,35 per mille. Urocromo normale. Solfati 1,80 per mille. Fosfati (alcalini e terrosi) 1,60 per mille. Cloruri 7 per mille. Carbonati normali. Sostanze solide per mille gr. 23,30. Tracce lievissime di albumina. Glucosio assente. Acetone, pigmenti biliari, urobilina assenti. Esame microscopico del sedimento: scarse cellule epiteliali delle vie genito-urinarie inferiori, rari leucociti.

Peso del corpo kg. 31. Statura m. 1,50.

Sistema nervoso: Oculomozione normale. Integri i movimenti della fronte, delle palpebre, della faccia, della lingua e del palato molle. Non disartria. Non disfagia. Normali del pari i movimenti attivi e passivi del capo, del tronco, degli arti superiori e inferiori. Tremore vibratorio-oscillatorio delle dita delle mani estese in atto di chi giura.

Forza muscolare scarsa; al dinamometro: D=10, S=8. Deambulazione normale. Non Romberg.

Riflessi: periostei e tendinei degli arti superiori, rotulei e achillei pronti. Non clono. Conservati i corneo-congiuntivali, il faringeo, gli epigastrici, gli addominali e i plantari (flessione di tutte le dita). Pupille di media grandezza, uguali, reagenti alla luce e all'accomodazione.

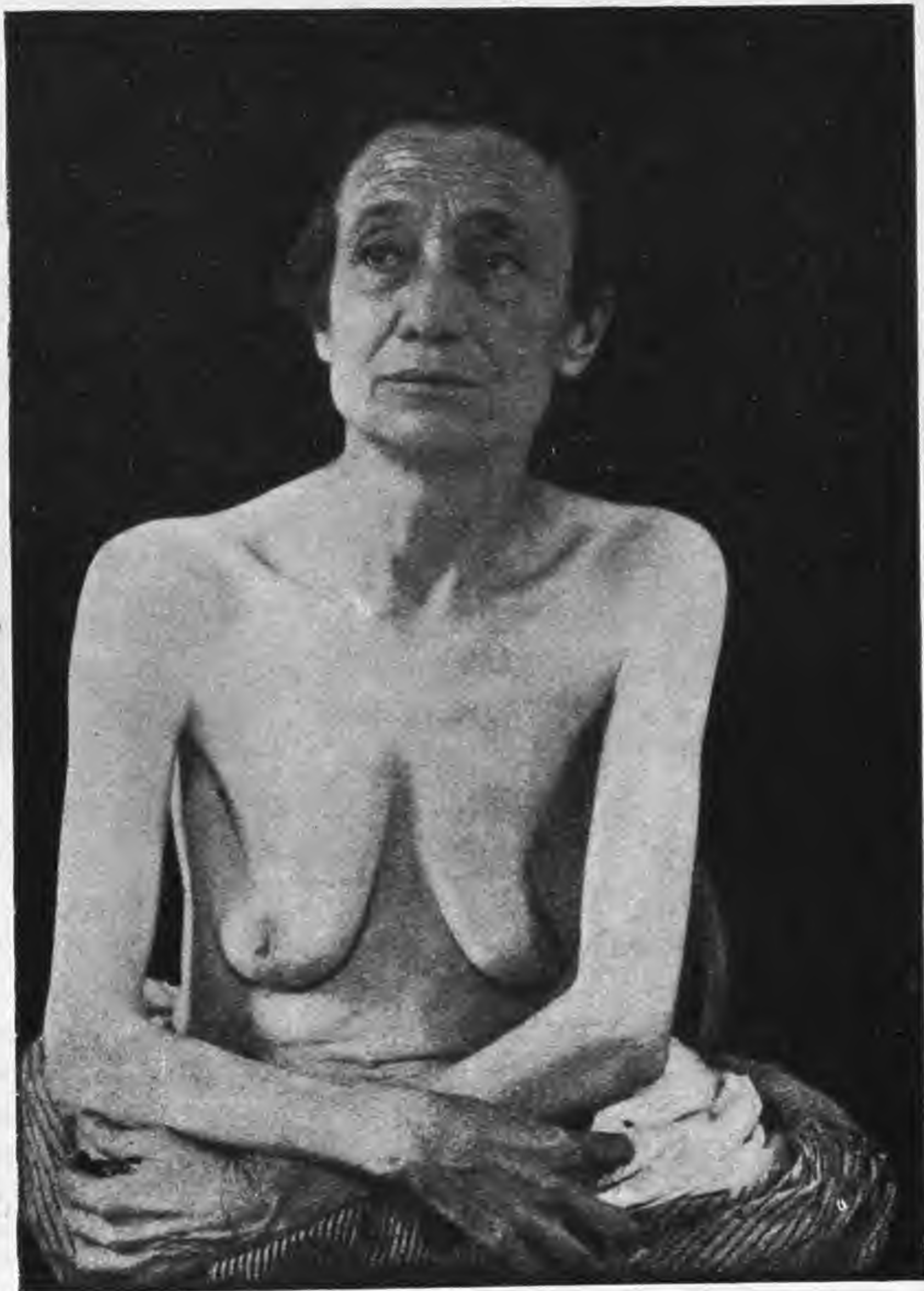



Fig. 1.

Sensibilità superficiali e profonde normali. Vista normale. Campo visivo per il bianco e per i colori parimente regolare. Fondo dell'occhio normale. Udito normale. Rinne e Weber fisiologici.

Conservate le senso-percezioni gustative e olfattive.

Puntura lombare: Esce liquido a gocce, limpido, incolore. Negativa la reazione di Wassermann. Negative del pari tutte le altre ricerche (globuline, aumento di albumina, pleiocitosi, reazione del mastice).

Reazione di Wassermann negativa anche per il sangue.

Radiografia (prof. Bianchini).

La radiografia laterale del cranio non pone in evidenza nulla di particolare.

Per quanto riguarda la regione sellare però si nota la scomparsa completa dei processi clinodei anteriori, la scomparsa quasi totale di quelli posteriori, ed una lamina quadrilatera fortemente alisteretica ed inclinata verso l'avanti. Il piano sellare non è approfondito, non usurato, e bene distinto dal seno sfenoidale sottostante.

Lo hiatus risulta allargato a spese dello spazio lasciato libero dalla scomparsa dei processi clinoidei anteriori. Nella regione sellare (endo- e soprasellare) non si notano calcificazioni anormali (fig. 2).

Fig. 2.

Stato mentale: La ricoverata è lucida, ha percezione pronta, ricorda bene avvenimenti lontani e recenti che la riguardano, localizzandoli anche esattamente nel tempo, ma è di solito eccitata, clamorosa, logorroica. Ode una voce che le dice tutto ciò che ella fa e deve fare, e la percepisce come se provenisse dal rene destro; anzi essa afferma che è « il suo rene che le parla ». Si rende conto della stranezza del fenomeno ed afferma che è « veramente una cosa comica ». Non presenta altri disturbi psico-sensoriali nè idee deliranti.

L'umore è di solito elevato, ma variabile, talora anche ansioso. L'appetito è scarso, come pure il sonno.

Dal dicembre 1928 al maggio successivo le condizioni sia fisiche che mentali rimangono invariate. Al principio di questo mese si nota un sensibile miglioramento nello stato mentale: è più calma, parla meno, non grida più, dorme bene; tace anche la solita voce.

Lo stato fisico rimane però del tutto invariato ed il peso del corpo è sempre di 31 Kg.

Alla metà di maggio s'inizia una cura di endoipofisina, poi di ipofisasi per iniezioni; il miglioramento è rapido e notevole tanto che nemmeno in 15 giorni il peso del corpo sale a Kg. 35,600, aumenta cioè di circa 4 Kg. e mezzo; migliora l'appetito e la crasi sanguigna e con essa il colorito della cute e delle mucose, ed anche l'astenia va diminuendo.

La cura di ipofisasi per iniezioni si alterna con quella a gocce, ed il miglioramento si accentua sempre più. Essendosi dileguati intanto anche i disturbi mentali, la paziente viene dimessa dall'Istituto il 10 agosto 1929.

L'ho rivista di tanto in tanto; essa ha sempre continuato a prendere la ipofisasi ancora per qualche tempo per via orale; le sue condizioni generali hanno guadagnato sempre più ed ora pesa da alcuni mesi circa Kg. 50. Il suo aspetto è migliorato e le rughe della sua faccia sono meno appariscenti. Permane sempre l'assenza dei peli alle

FIG. 3.

ascelle e al pube. Immodificato è del pari lo stato dei genitali. Tali condizioni si sono mantenute invariate malgrado che la cura sia stata già sospesa da tre mesi (fig. 3).

EPICRISI.

Prima di passare alla discussione del caso, parmi cosa utile ricordare brevemente quello che intorno alla malattia di Simmonds si conosce.

Il quadro clinico puro e completo della malattia di Simmonds può essere così riassunto: stato di denutrizione generale che arriva fino alla cachessia; senilità precoce; adinamia; apatia; sonnolenza; alterazioni della cute e delle sue appendici, consistenti in colorito bianco-cereo o paglierino della pelle che si presenta inoltre secca e ruvida, perdita dei capelli e sopratutto dei peli; talora anche distrofia delle unghie e caduta dei denti; atrofia dei genitali esterni ed interni con amenorrea; modico grado di anemia; pressione arteriosa bassa; eosinofilia; microsplacnia.

Accanto però alle forme complete vanno poste le incomplete, nelle quali difettano alcuni dei sintomi testè ricordati; come accanto alle forme pure esistono le forme impure o associate, nelle quali il quadro clinico è complicato dalla esistenza di manifestazioni caratteristiche di altre forme ipofisarie, o neuro-ipofisarie, come diabete insipido, acromegalia, ecc.

Non a tutti i sintomi costituenti il quadro clinico completo della malattia di Simmonds viene però assegnato dai vari autori uguale valore.

Se noi ci riferiamo alla stessa cachessia che rappresenta certamente la manifestazione più appariscente ed impressionante tanto che Simmonds in considerazione della medesima aveva proposto di denominare la malattia « cachessia ipofisaria », noi vediamo che la medesima è molto discussa nel suo significato clinico. Mentre infatti taluno (Graubner) sostiene che essa rappresenta il sintomo centrale, fondamentale della malattia, senza del quale non si potrebbe fare diagnosi di malattia di Simmonds, altri invece (Lichwitz, Di Guglielmo, ecc.) non attribuiscono alla cachessia una importanza così assoluta.

Gli argomenti addotti dagli ultimi a conforto delle loro affermazioni sono molteplici. Essi rilevano che lo stato di denutrizione nel morbo di Simmonds non sempre raggiunge i gradi estremi, ma differisce da caso a caso e talora, sebbene eccezionalmente, può mancare del tutto, pure essendo presenti altri segni che rendono certa la diagnosi, il che è stato provato anche al tavolo anatomico. Aggiungono poi che la cachessia con opportune cure è passibile di miglioramento e può anche scomparire del tutto e infine che in alcuni casi essa è preceduta da una fase di adiposi tanto da potersi ammettere forme di passaggio dalla malattia di Froelich a quella di Simmonds.

Un secondo carattere che al pari della cachessia richiama subito l'attenzione dell'osservatore è l'insieme di quei segni che rendono l'aspetto senile (pelle secca, ruvida e rugosa, canizie, caduta dei denti, ecc.). Tale sintomo è molto frequente ed importante, tanto che si è proposto anche di chiamare la malattia di Simmonds col nome di *senium praecox*, ma pur esso manca in alcuni casi. Altro sintoma facilmente osservabile e che aiuta molto il clinico nella diagnosi di malattia di Simmonds, è la perdita dei peli, sopratutto alle ascelle e al pube. Ma i sintomi più importanti e più costanti, funzionali ed anatomici, sono quelli che riguardano la sfera genitale. Essi si appalesano con atrofia dei genitali esterni ed interni e con l'amenorrea, e al pari della perdita dei peli e dei capelli, sono immodificabili e resistenti ad ogni tentativo terapeutico.

A queste si aggiungono spesso altre manifestazioni, come sonnolenza invincibile che può arrivare fino alla letargia e al coma e può essere anche l'unica espressione clinica di una lesione della ipofisi, come nei casi illustrati da Mieremet e da Pennetti; apatia, disturbi psichici e nervosi di vario genere, lieve anemia, eosinofilia ed infine, più frequente ed importante, microsplacnia.

Se dopo aver passato in rapida rassegna i sintomi della malattia di Simmonds ci domandiamo se tra essi ve ne sia alcuno assolutamente costante e proprio di tale malattia, noi dobbiamo rispondere negativamente. Non la cachessia, nè il *senium praecox* non sempre presenti, come abbiamo ricordato, ed osservabili in altre contingenze morbose come (limitandoci alla sola patologia endocrina) nella insufficienza tiroidea, nel morbo di Addison, nella insufficienza pluriglandolare, ecc.; non la perdita dei peli osservabile facilmente in altre affezioni endocrine, come nella insufficienza genitale, nella tiroidea, nella tetania paratireopriva, ecc. Nemmeno per i disturbi genitali può essere affermata la assoluta costanza e tanto meno la peculiarità in rapporto alla malattia di Simmonds potendo osservarsi oltre che in altre forme ipofisarie come nell'acromegalia, nell'ipogenitalismo primitivo, nell'iperti-

roidismo (morbo di Basedow), nell'ipotiroidismo nel morbo di Addison, ecc. Più trascurabili poi sono da questo punto di vista le altre manifestazioni innanzi ricordate.

Nella malattia di Simmonds si ripete dunque quello che avviene nella maggior parte delle altre malattie ed è che la diagnosi non può essere fondata su di un solo sintomo, ma sull'insieme delle manifestazioni morbose, sulle loro correlazioni e successioni, sul modo d'iniziarsi e di decorrere della forma, sulle cause che l'hanno determinata, ecc. Ecco perchè deve ritenersi giusta ed opportuna la proposta avanzata da Lichwitz nel congresso di Wiesbaden del 1922 di chiamare la forma morbosa in questione « malattia di Simmonds » in omaggio al suo scopritore, apparendo tutte le altre denominazioni, cachessia ipofisaria, *senium praecox* e anche quella meno ristretta proposta di Zondek di distrofia maranto-genitale, unilaterali.

Non potremmo parlare della genesi dei disturbi costituenti il quadro clinico della malattia di Simmonds e del decorso della medesima, se prima non accennassimo all'anatomia patologica e all'etiologia della stessa.

La condizione anatomica necessaria di tale malattia è una: la distruzione più o meno completa del lobo anteriore della ipofisi, pur potendosi talora estendere le lesioni che sono causa di tale distruzione, alla parte intermedia e posteriore di detta glandola ed anche al *tuber* e all'*infundibulum*, ossia alle altre parti del sistema neuro-ipofisario.

Nella maggior parte dei casi la lesione consiste in un'atrofia fibrosa da necrosi ischemica del lobo anteriore dell'ipofisi, determinata da embolie e trombosi, prevalenti nel decorso di processi settici per lo più puerperali, come per il primo aveva rilevato Simmonds. Ma tale distruzione può essere dovuta a processi tubercolari, a processi luetici gommosi o di ipofisite, a cisti, neoplasmi, a ipofisite acuta non bene determinabile, ad ascessi e finalmente ad atrofia consecutiva a trauma.

La patogenesi della malattia di Simmonds si è rivolta alle due principali manifestazioni che caratterizzano la forma: alla cachessia e ai disturbi della sfera genitale, e le discussioni che sono sorte e si agitano intorno all'interpretazione delle medesime rispecchiano lo stato delle nostre conoscenze sulla fisiologia della ipofisi.

Risultati sperimentali di vari ricercatori, principalmente di Smith, di Zondek e Brahm, di Zondek e Ascheim, di Brouha e Simmonet hanno dimostrato l'azione che gli ormoni del lobo anteriore della ipofisi esercitano sullo sviluppo e sulla funzione dell'apparato genitale. Secondo Zondek e Ascheim il lobo anteriore dell'ipofisi è sede di una secrezione la quale rappresenta il vero « motore della funzione sessuale », in quanto mentre regola e stimola la formazione di un ormone da parte del follicolo ovarico il quale determina l'estro sessuale e i fenomeni della fregola, d'altro canto provoca direttamente l'evoluzione dell'apparecchio follicolare e la maturazione dell'ovulo. Recenti esperienze dei due autori scuotono perfino l'antica affermazione che durante la gravidanza non si ha ovulazione e maturazione di ovuli, in quanto che essi hanno potuto notare che l'iniezione di forti dosi di ormone ipofisario anteriore o il trapianto di lobo ipofisario anteriore si dimostrano capaci di stimolare la funzione ovarica di animali gravidi, determinando maturazione di follicoli e discesa di ovuli nelle tube.

E accanto all'ormone ipofisario secreto dal lobo anteriore capace di attivare la maturazione follicolare e l'ovulazione viene posto un altro capace di provocare la luteizzazione ovarica (Brouha e Simmonet).

Se tuttociò può essere stato dimostrato esatto, si comprendono facilmente i disturbi genitali che debbono seguire alla distruzione del lobo anteriore della ipofisi. E nei casi, invero del tutto eccezionali, di malattia di Simmonds nei quali i medesimi sono lievi o lievissimi fino a potersi parlare di una loro mancanza, si può ammettere che qualche frammento della preipofisi sia stato risparmiato dal processo distruttivo. D'altronde si potrebbe domandare anche se in particolari contingenze la funzione della ipofisi non potesse essere in parte sostituita da una funzione vicariante di ipofisi accessorie, particolarmente della ipofisi faringea, analoga nella sua struttura al lobo anteriore della ipofisi principale e dimostrata, dopo le prime ricerche di Erdheim, costante nell'uomo, sia nel bambino che nell'adulto, da Civalleri, Haberfeld, Citelli e Pende.

E quanto è detto dei disturbi genitali si potrebbe ripetere anche per altri disturbi, per es. della cute e delle sue appendici, che sembrano essere più in diretta dipendenza con una alterata funzione della preipofisi.

Molto più discussi sono i rapporti tra cachessia e alterata funzione della preipofisi. Mentre infatti dopo le ricerche sperimentali sopratutto di Cusching e dei suoi collaboratori, le quali hanno dimostrato che all'estirpazione totale della ipofisi come del suo solo lobo anteriore segue una cachessia rapida e progressiva laddove alla estirpazione incompleta del medesimo segue adiposi, ha dominato pressochè incontrastata la dottrina ipofisaria, la medesima è stata scossa dalle nuove ricerche che in seguito si sono andate svolgendo per opera di Camus e Roussy, Baily e Bremer ed altri tendenti ad assegnare ai centri neuro-vegetativi situati nel pavimento del terzo ventricolo quella dignità fisiologica e fisiopatologica che fino allora era stata attribuita alla ipofisi, cosicchè si è parlato di sindromi tuberiane e infundibolo-tuberiane.

Volendo limitarci alla sola cachessia ricordiamo che vi sono autori, come Urechia ed Eleckes, i quali affermano essere la cachessia così detta ipofisaria, niente altro che una cachessia tuberiana. Ma la dottrina ipofisaria in rapporto alla cachessia poggia su troppe osservazioni sperimentali, cliniche e anatomo-patologiche, perchè possa essere completamente detronizzata a favore della dottrina neuro-vegetativa, onde pur non trascurando i risultati delle nuove ricerche si può ammettere col Di Guglielmo che in analogia con altre sindromi ritenute come neuro-ipofisarie (Pende) anche la cachessia, e la malattia di Simmonds in generale, possa essere considerata come una sindrome ripetente la sua origine dall'intero sistema diencefalo-ipofisario inteso nel complesso delle sue correlazioni anatomico-funzionali e fisiopatologiche.

Se poi esista un difetto di secrezione del lobo anteriore dell'ipofisi la quale, influenzi la funzione dei centri neuro-vegetativi situati nel pavimento del 3° ventricolo, o se, come altri pensano, le alterazioni di questa ghiandola siano secondarie a quelle dei centri nervosi, la questione è insoluta. Certo l'anatomia patologica assegna nel morbo di Simmonds una preponderante importanza alla distruzione della preipofisi.

Premessi questi ricordi sulla malattia di Simmonds intratteniamoci alquanto sul caso che ci riguarda. Il quadro sintomatico in esso è rappresentato da cachessia, senilismo apparso in età relativamente giovanile cioè verso il 34° anno, adinamia, caduta di denti, di capelli e della sopracciglia e perdita pressochè completa dei peli alle ascelle e al pube, atrofia dei genitali esterni ed interni con amenorrea precoce, pressione arteriosa bassa, modica anemia con eosinofilia. Esistono quindi tutti o quasi tutti i sintomi principali di tale malattia, e la diagnosi di morbo di Simmonds non dovrà sembrare dubbia.

Escludere una affezione capace di determinare uno stato cachettico, come tubercolosi, tumori maligni, diabete, ecc., non è impresa ardua, mancando nella paziente all'infuori della cachessia altri sintomi propri di tali malattie; viceversa esistono nella stessa altre manifestazioni, come caduta dei peli, atrofia dei genitali, ecc., che le medesime non spiegherebbero.

Ma vi sono altre malattie delle ghiandole endocrine con le quali occorre fare la diagnosi differenziale; intendiamo dire sopratutto dell'eunocodismo tardivo e della sclerosi multipla delle glandole stesse.

Quanto al primo è da ricordare che esso si riscontra quasi esclusivamente negli uomini, che la capigliatura si mantiene sempre abbondante, e che si producono generalmente accumoli più o meno evidenti di grasso, alle mammelle, al monte di Venere e alle anche, condizioni tutte mancanti nel caso attuale.

Del pari crediamo che si possa escludere una sclerosi multipla delle glandole sanguigne mancando in esso sintomi peculiari che possono riferirsi ad un difetto di funzione di altre glandole, come tumidezza più o meno spiccata della pelle del viso sopratutto delle guance, del dorso delle mani e dei piedi, pigmentazione, ecc.

Un altro criterio diagnostico di non lieve importanza ci è fornito dai risultati della terapia ipofisaria. Dalla storia clinica risulta infatti che mentre lo stato cachettico si manteneva ormai immutato da anni e con esso gli altri sintomi, dopo qualche settimana dall'inizio della cura si ebbe un notevole miglioramento nello stato generale; aumentò infatti il peso, migliorò l'aspetto, e le rughe della faccia divennero meno appariscenti; migliorarono l'appetito, la crasi sanguigna e le forze, mentre rimasero invariati i sintomi genitali e piliferi analogamente a quanto già è stato rilevato in altri casi nei quali la diagnosi clinica ebbe riscontro al tavolo anatomico. Ricordiamo infine che anche l'esame radiografico rileva un'affezione della regione sellare, sebbene sulla interpretazione della genesi delle modificazioni subite dalla sella turcica, quali sono avanti descritte, sarebbe difficile pronunziarsi.

Per tutto questo complesso di argomenti la diagnosi di morbo di Simmonds s'impone.

A questo punto conviene prendere in esame le cause che hanno potuto determinare la malattia e il loro meccanismo di azione.

Intanto si può sicuramente escludere una affezione luetica della ipofisi, essendo risultata negativa la reazione di Wassermann per il sangue e negativi tutti gli esami del *liquor*.

A ciò si aggiunga che nella storia clinica manca ogni altro elemento che possa confortare una simile ipotesi, come cefalea, sintomi di vicinanza, ecc.

Del tutto inverosimile appare anche il sospetto di una affezione tubercolare, sia perchè manca completamente qualsiasi altra localizzazione, sia perchè mancano affatto elevazioni termiche, sia per i risultati affatto negativi dell'esame del *liquor*.

Potrebbe pensarsi ad un tumore, ma la lunga durata della malattia (circa 20 anni), la mancanza assoluta di sintomi di aumentata tensione endocranica, come di ogni altro sintoma di vicinanza per compressione di regioni adiacenti, sopratutto del chiasma ottico, parlano contro una tale evenienza.

Risultano invece dalla storia clinica altri elementi causali che occorre prendere in tutta considerazione.

Risulta dall'anamnesi che la paziente ha condotto otto parti a termine, gli ultimi dei quali accompagnatisi a forti perdite di sangue e che la malattia comparve precisamente dopo il parto finale.

Gravidanze, parti, puerperi, sono i momenti abituali che si riscontrano nell'etiologia della malattia di Simmonds. E i due ultimi talora decorrono normalmente, più spesso irregolarmente, o perchè vi sono emorragie abbondanti o sopratutto perchè si stabiliscono processi settici. E già dicemmo come la generalità degli autori, seguendo le vedute di Simmonds, attribuisca la malattia a necrosi del lobo anteriore della ipofisi, dovuta a embolie settiche od anche non settiche.

Non è mancata però qualche voce discordante. Così il Reye osserva che essendo il lobo anteriore irrorato da una arteriola per ogni lato sarebbe difficile ammettere una ostruzione di ambedue le arteriole, condizione necessaria perchè si produca un'atrofia di tutto il lobo. Egli quindi è d'opinione che la medesima sia secondaria a trombosi locali che si producono nella ipofisi delle puerpere per le variazioni fisiologiche che questa glandola subisce nel periodo della gestazione e potrebbe anche darsi che l'atrofia glandolare non fosse che l'esagerazione di processi regressivi ai quali gli elementi cellulari vanno incontro dopo l'ipertrofia gravidica della ipofisi.

E una tesi affatto simile ha sostenuto anche Sotti.

Verga accetta il concetto di Reye e Sotti, secondo il quale nella ipofisi gravidiche per un complesso di cause varie (aumento di volume della glandola, ipertrofia ed iperplasia degli elementi cellulari, presenza di lipoidi nell'interno dei vasi, ecc.) il circolo debba essere in certo qual modo ostacolato, ma aggiunge che bisogna prendere in considerazione anche altri momenti causali, quali le abituali modificazioni del sangue proprie della gravidanza (aumento del fibrimogeno e della fibrina, aumento di sali di calcio, delle piastrine, dei leucociti, maggiore coagulabilità, ecc.), le alterazioni della parete vasale nei puerperi a decorso settico, infine la debolezza cardiaca e l'anemia acuta che seguono alle emorragie, risapendosi che le grandi perdite di sangue inducono un aumento nella sua coagulabilità.

Nel caso che ci riguarda i vari fattori ricordati da Reye, Sotti e Verga possono essere invocati per spiegare la necrosi trombotica del lobo anteriore della ipofisi e la sua atrofia consecutiva, giacchè di altro processo morboso, per le ragioni innanzi esposte, non potrebbe parlarsi.

Ma si potrebbe domandare perchè pur essendosi verificate abbondanti emorragie nei precedenti parti, la malattia è insorta soltanto dopo l'ultimo. A tale domanda si può rispondere ammettendo da una parte che gli elementi

cellulari della ipofisi per le modificazioni indotte nella glandola dalle ripetute gravidanze hanno perduto mano mano la loro vitalità e dall'altra che le condizioni generali dell'organismo fossero diverse che nel passato, sì da risentire maggiormente le conseguenze delle emorragie inerenti all'ultimo parto, le quali d'altra parte potevano essere più abbondanti che nei parti precedenti con conseguente accentuazione di tutte quelle variate condizioni del sangue e della circolazione delle quali innanzi è stato parlato.

Un altro punto da chiarire nel caso attuale è il comportamento delle mestruazioni. Queste nella nostra paziente scomparvero completamente per due anni per riapparire di nuovo abbondanti e irregolari e durare circa un altro anno e poi mancare definitivamente.

Tale fatto è molto difficile a spiegarsi con i dati della fisiologia a noi noti. Si potrebbe pensare che in un primo tempo lo stabilirsi rapido e tumultuario del processo anatomo-patologico abbia indotto una soppressione funzionale totale del lobo anteriore della ipofisi; ma che qualche frammento sia potuto sfuggire alla distruzione e riprendere più tardi la sua funzione e mantenerla per un certo tempo, finchè cioè il processo di atrofia consecutivo alla necrosi trombotica non abbia progredito e coinvolto anche il medesimo, sì da divenire insufficiente al bisogno.

Come pure si potrebbe pensare, in conformità della ipotesi già innanzi avanzata, che la funzione del lobo anteriore della ipofisi principale fosse stata in parte presa da altra ipofisi accessoria finchè gli elementi cellulari della medesima, non abituati a tale sforzo, si siano in breve esauriti. In questo caso però rimarrebbe sempre a spiegare perchè il fatto non dovesse verificarsi se non costantemente almeno con una certa frequenza. Bisognerebbe ammettere sempre l'intervento nel fenomeno di altri fattori che a noi sfuggono, ma che in parte si potrebbero anche supporre, ad es. l'età, risapendosi che in generale i compensi funzionali sono tanto più facili quanto meno avanzata è l'età.

Anche gli effetti della terapia ipofisaria sono degni di rilievo. Abbiamo visto come in seguito ad una cura di endoipofisina e di ipofisasi dapprima per via ipodermica poi per via orale, la nostra paziente abbia notevolmente migliorato nell'aspetto, nello stato generale di nutrizione, nella crasi sanguigna e nelle forze, mentre sono rimasti immodificati i sintomi anatomici e funzionali dei genitali e i piliferi e tali condizioni si mantengono ancora malgrado che la cura sia stata già sospesa da alcuni mesi.

L'efficacia della cura ipofisaria nel morbo di Simmonds è nota ed è stata constatata da Bostroem, da Reye, da Di Guglielmo e da altri.

Però mentre taluno è ricorso alla terapia preipofisaria, ottenendo benefici notevoli ma limitati al solo periodo della cura, altri è ricorso alla terapia neuroipofisaria ottenendo ugualmente buoni risultati, perduranti anche dopo la sospensione della cura. Nel primo caso è lecito quindi parlare di una terapia sostitutiva, nel secondo invece di una terapia stimolante (Di Guglielmo).

Il caso attuale se non può portare un contributo alla questione nei riguardi della terapia preipofisaria e neuroipofisaria, essendo stati usati estratti di glandola in toto, dimostra però che in alcuni casi il miglioramento può persistere anche dopo la sospensione della terapia ipofisaria, il che parla piuttosto in favore del concetto dell'azione stimolante di tali estratti.

Un altro punto che nel nostro caso merita qualche parola è rappresentato dai disordini mentali.

In esso si sono avuti due periodi nettamente psicopatici; il primo all'inizio della malattia in concomitanza dello stabilirsi dei sintomi somatici caratteristici della medesima e durato circa tre anni; il secondo a circa otto anni di distanza dal primo durato ancora più lungamente. Ambedue si sono presentati con i caratteri di uno stato distimico; il primo di colorito depressivo-ansioso; il secondo più propriamente come uno stato maniacale accompagnato da allucinazioni.

Quale rapporto patogenetico possa correre tra l'affezione ipofisaria che noi riteniamo origine della sindrome riscontrata nella nostra malata e avente tutti i caratteri della malattia di Simmonds e i su riferiti disturbi mentali, non è possibile stabilire.

Certo è che disturbi psichici di vario genere vengono frequentemente rilevati nelle varie affezioni ipofisarie. Così Schuster li trova nel 66 % di tumori dell'ipofisi; parimenti Auche, Barthel e Neusser ed altri hanno riscontrato disordini mentali più o meno gravi nei neoplasmi di detta glandola.

Molti acromegalici hanno manifestastato sintomi psicopatici, come nei casi descritti da Tamburini, Tanzi, Mendel, Thomas, ecc.

Ma anche al di fuori dei tumori, il cui rapporto con i disturbi mentali, considerati come sintomo focale, è sempre molto incerto e discutibile, in altre affezioni ipofisarie, che non esercitano un'azione diffusa meccanica sul cervello, come sclerosi, necrosi, processi infiammatori, sono stati descritti disordini mentali che vennero ascritti a difetto della funzione ipofisaria (Klippel, Finzi e Vigourox, Wasdin, ecc.) e nei casi noti nella letteratura di malattia di Simmonds, nella quale il sustrato anatomico consiste appunto in una necrosi ischemica del lobo anteriore di detta glandola vengono spesso rilevati disturbi mentali come torpore, apatia, confusione, amnesia, allucinazioni, idee deliranti.

È da ricordare poi che alcuni osservatori come De Cyon, Blair, Levi e Rothschild, hanno visto migliorare con la terapia ipofisaria disturbi mentali comparsi in casi di affezioni ipofisarie il che dimostrerebbe la diretta dipendenza dei primi dalle seconde.

Nella nostra malata a dire il vero i disordini mentali erano già migliorati prima dell'inizio della cura ipofisaria, onde non potrebbe stabilirsi un nesso tra i due fatti.

D'altronde anche il primo attacco psicopatico si era completamente dileguato senza alcuna cura ipofisaria e il colorito dei disturbi mentali e il loro ripetersi fanno invece pensare ad una vera distimia periodica (psicosi maniaco-depressiva). Il fatto tuttavia che la medesima siasi manifestata proprio in coincidenza dello stabilirsi della forma morbosa farebbe pensare che una qualche, ma non esclusiva, importanza genetica sui disordini mentali l'affezione ipofisaria possa avere avuto.

In armonia con questa ipotesi sta l'altro fatto che i disturbi mentali pur essendo abbastanza frequentemente descritti in casi di malattia di Simmonds, sono lungi però dall'essere costanti. Ciò fa logicamente supporre che nella genesi degli stessi siano necessarie altre condizioni oltre il difetto della

funzione ipofisaria, e dalla presenza o mancanza delle medesime dipenda la esistenza o la mancanza dei disordini mentali nella malattia di Simmonds.

Da quanto è stato esposto fin qui noi potremo venire alle seguenti conclusioni:

1) Tutte le volte che in una donna ancora giovane, nella quale parti o puerperi siano decorsi in modo irregolare relativamente per abbondanti perdite di sangue o per sopraggiunti processi settici, si stabilisce uno stato di denutrizione più o meno rapido e grave che non trova la sua causa in malattie cachettizzanti come tubercolosi, tumori maligni, diabete, ecc., bisogna pensare alla malattia di Simmonds e ricercare tutti gli altri sintomi che la caratterizzano.

2) La diagnosi di malattia di Simmonds non può essere formulata che in base a un complesso di sintomi, non essendo di per sè alcuno dei medesimi peculiare di detta malattia. Anche l'amenorrea che è certo una delle manifestazioni fondamentali e più costanti, può mancare o almeno, come nel caso nostro, può esistere in un primo tempo, essere sostituita poi da mestruazioni irregolari ed infine stabilirsi definitivamente.

3) La terapia ipofisaria mediante preparati sia della intera glandola che del solo lobo anteriore od anche del solo lobo posteriore, deve essere sempre tentata e il suo successo rappresenta un importante criterio diagnostico.

RIASSUNTO.

L'autore illustra un caso clinico di malattia di Simmonds (cachessia ipofisaria) sviluppatasi in una donna a 34 anni dopo l'ultimo di otto parti svoltosi con copiosa emorragia, e, in armonia con le conoscenze odierne sulla etio-patogenesi e sull'anatomia patologica di detta malattia, riferisce il caso ad atrofia della preipofisi indotta dalle ripetute gravidanze e dalla ultima emorragia. Rileva e discute le particolarità del medesimo mettendo sopratutto in evidenza il rapido miglioramento ottenutosi nelle condizioni generali della malata, nella quale la cachessia durava inviariata da anni, con la opoterapia ipofisaria.

BIBLIOGRAFIA.

Bailey et Bremer. *Experimental diabetes insipidus.* Arch. of int. medicine, 1921, vol. 28.

Id. Id. *Recherches expérimentales sur le diabète insipide et le syndrome adiposo-génital.* Société de Biologie de Paris, 1922.

Brouha et H. Simmonet. *Recherches expérimentales sur les rapports entre le lobe glandulaire de l'hypophyse et le tractus génital femelle.* II[e] Réunion de l'Association des Physiologistes, Bruxelles, 16-18 juillet 1928.

Camus et Roussy. *Rapport sur les syndromes hypophysaire (anatomie et physiologie pathologique).* III[e] Réunion neurologique internationale annuelle, 2-3 juin 1922; Rev. neurolog., n. 6, juin 1922.

Id. Id. *Les fonctions attribuées à l'hypophyse.* Journ. de Phys. et de Pathol. générale, n. 4, 1922.

Id. Id. *L'hypophyse et les centres nerveux infundibolo-tubériens.* Journ. de Méd. et de Chir. prat., 10 avril 1924.

Citelli. Citato da Pende in: *Endocrinologia.* Ed. Vallardi, 1923.

Civalleri. *Sull'esistenza dell'ipofisi faringea nell'uomo adulto.* Giorn. dell'Ass. Medica di Torino, 1907.

CUSHING. *The pitualary body and its desorders*. Lippencott et C.ie, édit., Philadelphie et London, 1910.

ID. *Cancerning the symptomatic differentiation between disorders of two lobes of the pituary body*. Amer. Journ. of Med. Scienc., 1913.

ID. RÉUN. Neurol. intern. Paris, 1927.

DE CYON. *La fonction de l'hypophyse cérébrale*. Arch. de Physiol., 1898.

ID. C. R. Acad. des Sciences, 1898.

DI GUGLIELMO. *Contributo alla conoscenza della cachessia ipofisaria (malattia di Simmonds)*. Boll. Soc. Med.-Chir. di Pavia, aprile 1927.

ID. *Sindromi neuro-ipofisarie*. Soc. An. Istit. Edit. Scient. Milano, 1928.

ERDHEIM. Citato da PENDE.

FINZI. Boll. delle Science Mediche. Bologna, 1897.

GRAUBNER. *Die hipophysäre Kachexie (Simmondssche Krankheit.)*. Zeitschr. f. Klin. Med., 101, 249, 1925.

HABERFELD. *Rachendachhypophyse, andere Hypophysengangsreste and deren Bedeutung f. die Pathologie*. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. Allg. Pathol., Bd. 46, 1909.

HERMAN. *La maladie de Simmonds*. Rev. franç. d'Endocrinologie, a. VI, n. 4, p. 301-311, août 1928.

KLIPPEL et VIGOUROUX. *Acromégalie*. Paris médicale. 1891.

LEVI et ROTSCHILD. Société de Neurologie, 1907.

LICHTWITZ. *Drei Fälle von Simmondscher Krankheit (Hipophysäre Kachexie)*. Klin. Woch., n. 38, 1922, p. 1877.

ID. *Hypophysäre Kachexie*. Deutsch. Med. Woch., n. 15, 1922, p. 508.

MENDEL. *Akromegalie*. Berlin. Klin. Woch., 1898.

MIEREMET. *Hypophysäre Kakexie, Coma pituitarium und Lethargia pituitaria*. Genesk-bladen, 28, 8, 1922.

PENNETTI. *Sindromi ipofisarie. Malattia di Simmonds e coma pituitario del Mieremet*. La Riforma Medica, n. 1, 1928, p. 9.

REYE. *Das Klinische Bild der Simmondsschen Krankheit (hypophysäre Kakexie) in ihrem Aufangsstadium und ihre Behandlung*. Münch. Med. Woch., n. 22, 1926.

SIMMONDS. *Ueber Hypophysischwund mit tödlichen Ausgang*. Deutsch. med. Woch., n. 7, 1914.

ID. *Kachexie durch Hypophysenausfall*. Ibid., n. 42, 1916.

ID. *Atrophie des Hypophysis. Vorderlappens und hypophysäre Kachexie*. Ibid., 1918, n. 853.

SOTTI. *Sull'infarto necrobiotico ischemico della ipofisi*. Riv. di Patol. e Clin. Medica, vol. IV, p. 154, 1925.

TAMBURINI. Riv. speriment. di Freniatria, 1894-1895.

TANZI. Archivio ital. di Clin. Med., 1892; Riv. Clin., 1891.

THOMAS. Presse médicale, n. 80, 1928.

URECHIA et ELEKES. Revue neurol., n. 3, 1925; L'Encéphale, n. 5, 1926.

VERGA. *Contributo allo studio dell'infarto della ipofisi*. Pathologica, n. 459, 15 genn. 1930, p. 4.

WASDIN. Jahresbericht des Neur. u. Psych., 1903.

ZONDEK u. ASCHHEIM. *Hyphophysenvorderlappen und Ovarium. Beziehungen der endokrinen Drüsen zur Ovariumfunktion*. Arch. f. Gynäk., Bd. 130, H. 1, 51-45.

ID. ID. *Ovulation in der Gravidität ausgelöst durch Hypophysenvorderlappenhormon*. Endocrinology, Bd. 1, H. 1, 1928.

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. ASCOLI †, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Giugno 1931 - IX Num. 6

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI†
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

R. Clinica delle Malattie Infettive - Roma
Direttore inc.: Prof. Tommaso Pontano

Note di clinica e di terapia sul carbonchio.

Dott. Giuseppe Ruggeri, ass. degli Ospedali di Roma.

Pubblicazioni riguardanti sia il quadro clinico che i vari metodi di cura del carbonchio cutaneo compaiono abbastanza di frequente sui vari periodici; riguardano però un numero esiguo di casi. Per incarico del prof. T. Pontano ho raccolto i casi di carbonchio ricoverati nel reparto di Isolamento del Policlinico nel periodo 1922-1929, fermando la mia attenzione sulle caratteristiche sintomatiche e di decorso e sugli effetti delle terapie adoperate.

Sono esattamente 362 casi osservati e più precisamente:

1922	88	1926	35
1923	59	1927	35
1924	51	1928	32
1925	32	1929	30

Le localizzazioni furono le seguenti:

Capo	215
Nuca	5
Collo	47
Arto superiore	83
Tronco e addome	7
Arti inferiori	5

I casi letali furono 21 (5,8 %) e cioè: 1922: 4; 1923: 8; 1924: 1; 1925: 0: 1926: 2; 1927: 2; 1928: 2; 1929: 2.

I casi di edema maligno furono 16.

La mortalità fu del 5,8 % sulla totalità dei casi: quella consecutiva a semplice carbonchio cutaneo: 4,4 %; quella consecutiva ad edema maligno ed in rapporto agli stessi casi di edema del 37,5 %.

In tutti i casi di morte si ebbe setticemia carbonchiosa; non fu osservato nessun caso di carbonchio interno.

Nella grande maggioranza dei casi, la diagnosi ebbe la conferma batteriologica fatta mediante cultura e isolamento del germe dalla lesione cutanea. Nei casi di una certa gravità per sintomatologia generale, fu praticata, e spesso ripetuta nelle diverse fasi del male, l'emocultura.

La sintomatologia delle infezioni carbonchiose non è nè molto ricca nè molto varia. Tra i casi di carbonchio, quali si osservano nell'Agro Romano e che costituiscono la grande maggioranza dei casi ricoverati all'Isolamento del Policlinico, si possono distinguere i lievi, che decorrono benignamente con l'unica manifestazione locale non preoccupante; di media gravità, per notevole sintomatologia locale, e casi gravissimi con setticemia o con edema maligno. Una netta distinzione tra casi lievi, di gravità media e gravi non è sempre rigorosamente possibile.

Casi lievi. — Questi casi rivestono una notevole benignità di decorso, sono caratterizzati dalla mitezza o assenza di sintomi generali. La maggior frequenza si osserva nelle pustole delle estremità e del tronco, meno frequentemente nelle localizzazioni cefaliche. Lo sviluppo della pustola, pure avvenendo nello stesso tempo che negli altri casi si accompagna a modestissima formazione di edema. Talora appena accennata e limitata ad una piccola zona attorno alla lesione iniziale. I fenomeni generali, che possono anche mancare, si limitano ad una piccola elevazione febbrile che può giungere a 37°,5-38° per mezza giornata al più; nella grande maggioranza dei casi passa inosservata: si può mettere bene in evidenza con la misurazione regolare della temperatura, in PP. sorvegliati fin dalla prima comparsa della malattia. Il polso non presenta modificazioni sia riguardo alla frequenza che alla pressione. I malati continuano a lavorare e ricorrono al medico tardivamente per il formarsi dell'escara nera. Questo fatto si spiega se si pensa alla mancanza di dolore locale.

Casi di gravità media e gravi. — Presentano una sintomatologia abbastanza uniforme: si accompagnano a modificazioni più o meno notevoli dello stato generale, a reazione febbrile, modificazioni del polso e ad edema locale notevole. Nei casi gravi i fenomeni generali più preoccupanti sono d'ordine adinamico: tensione arteriosa bassa, polso piccolo e frequente, dispnea.

Febbre. — Insorge più frequente al secondo e al terzo giorno; i casi di insorgenza oltre il sesto giorno si fanno sempre più rari, non sembra sia oltrepassato il decimo giorno: non vi è rapporto evidente fra precocità di insorgenza della febbre e gravità della malattia.

Si inizia quasi sempre con brivido di intensità variabile, si può accompagnare a cefalea modica, più frequente nelle localizzazioni cefaliche. Non sono rari i dolori a tipo mialgico diffusi o localizzati alle regioni lombari.

La temperatura si eleva rapidamente e può assumere un decorso continuo con remittenze di un grado o due; il massimo di solito si ha il primo o

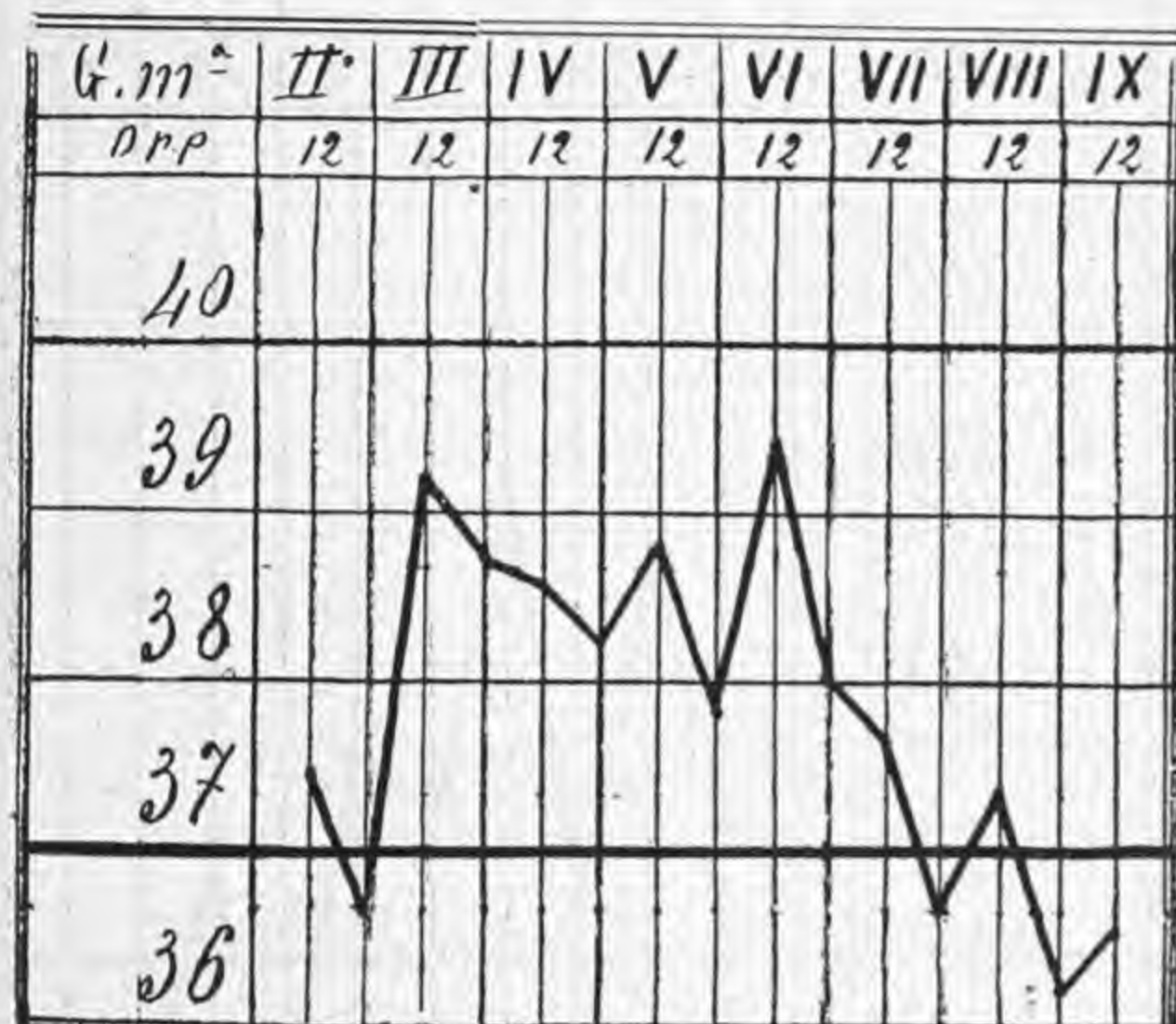



FIG. 1. — Pustola maligna palpebra sup. occhio d.

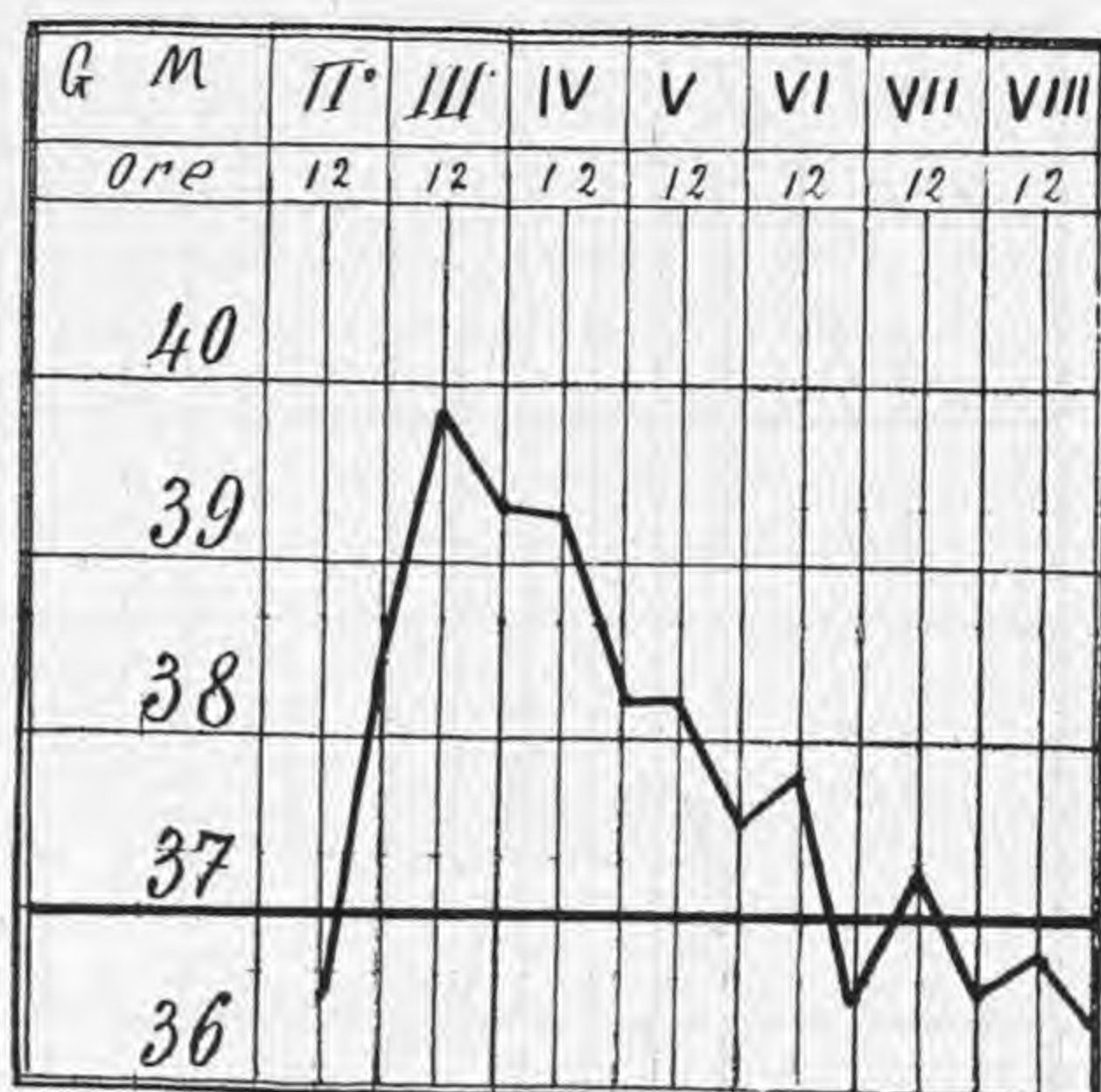



FIG. 2. — Pustola maligna palpebra inf. occhio s.

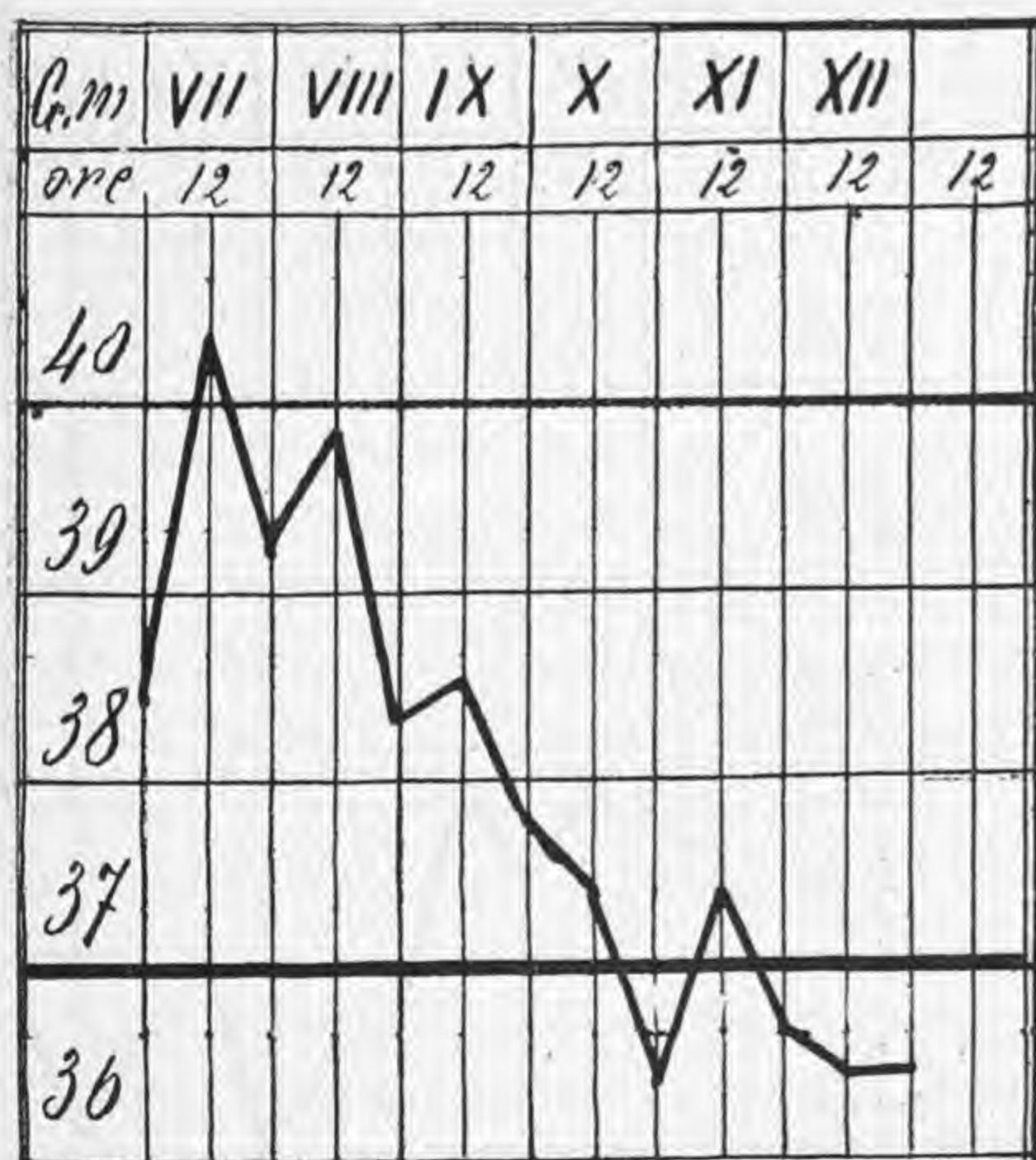



FIG. 3. — Pustola maligna avambraccio d.

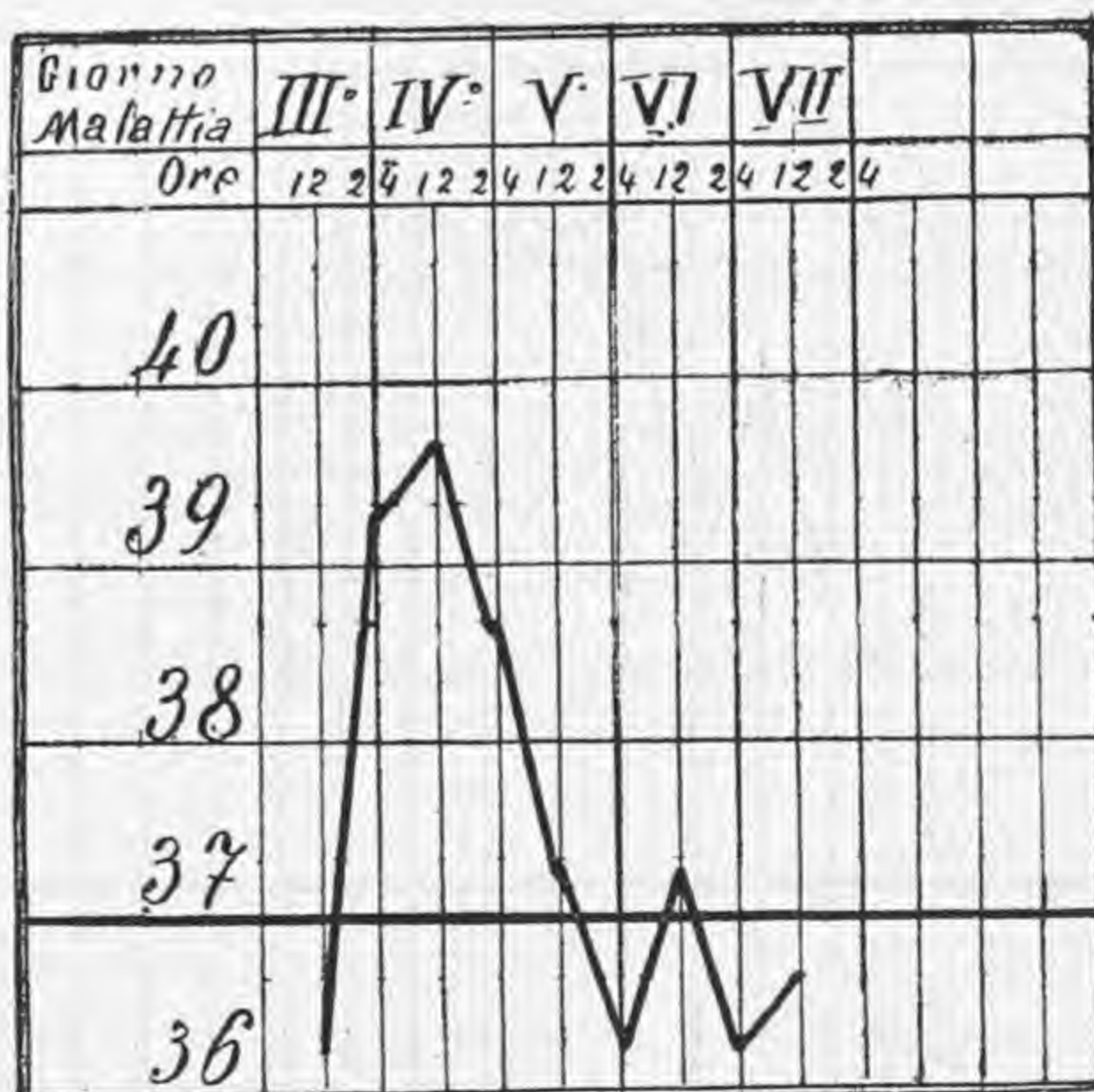
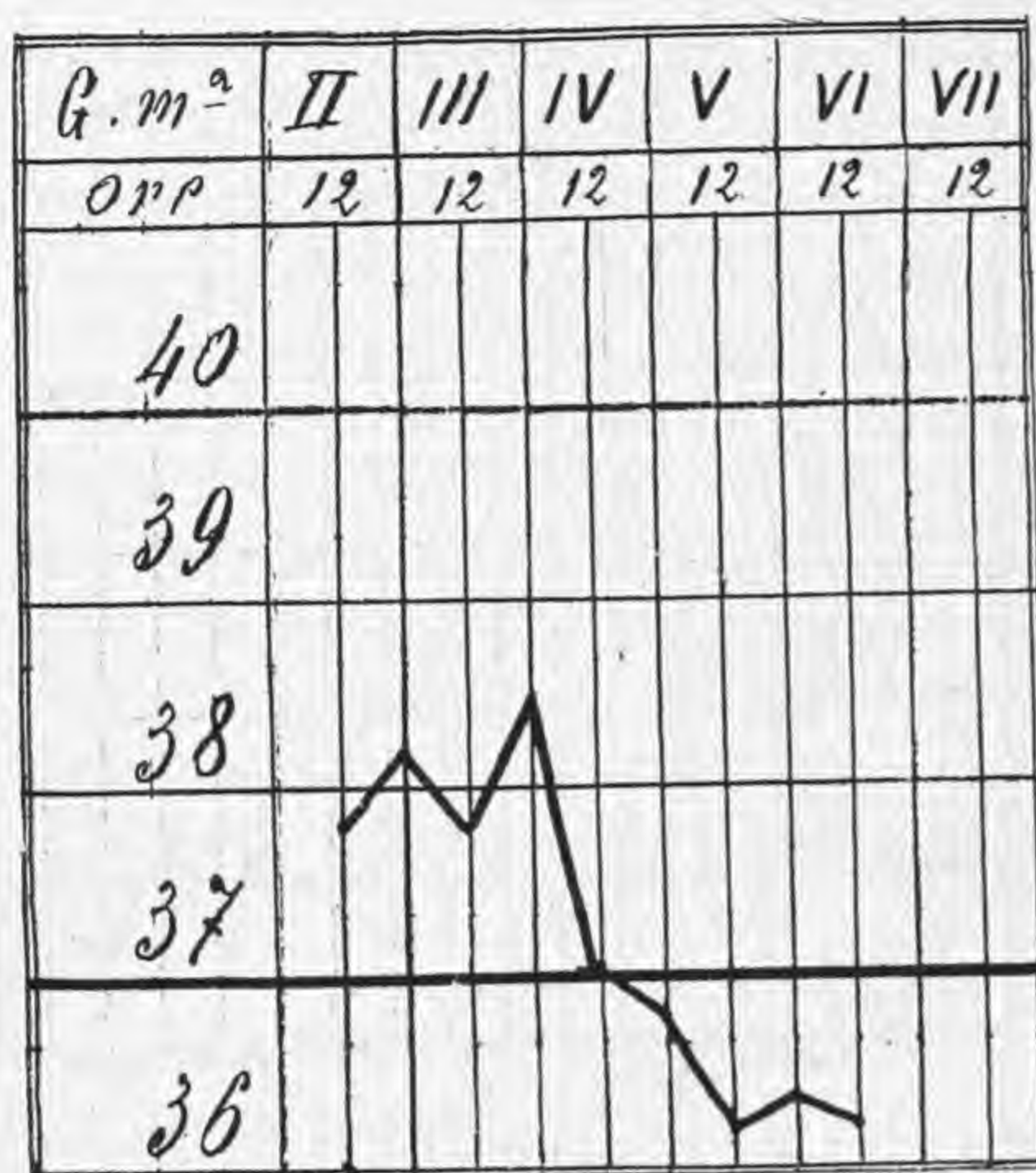
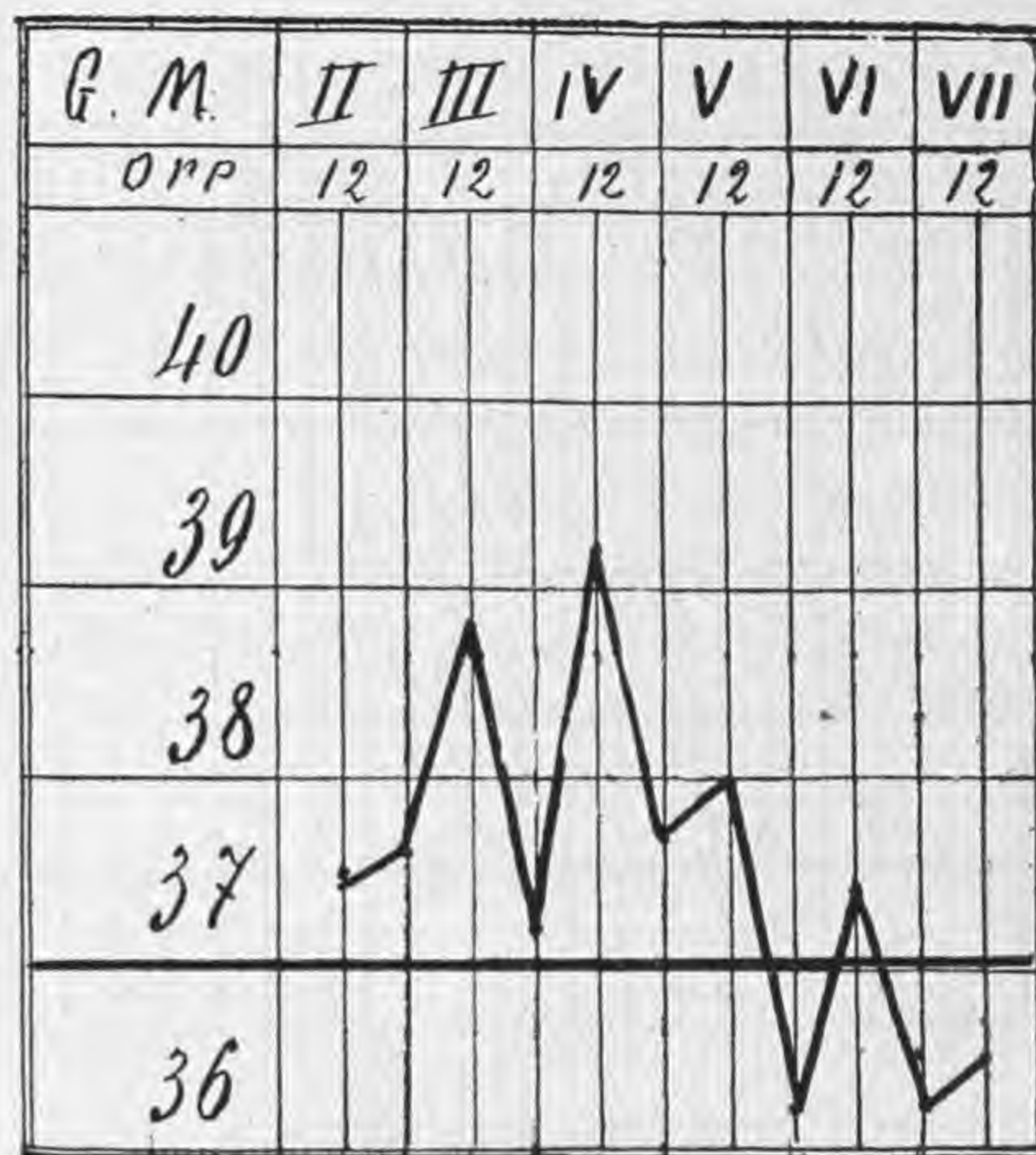
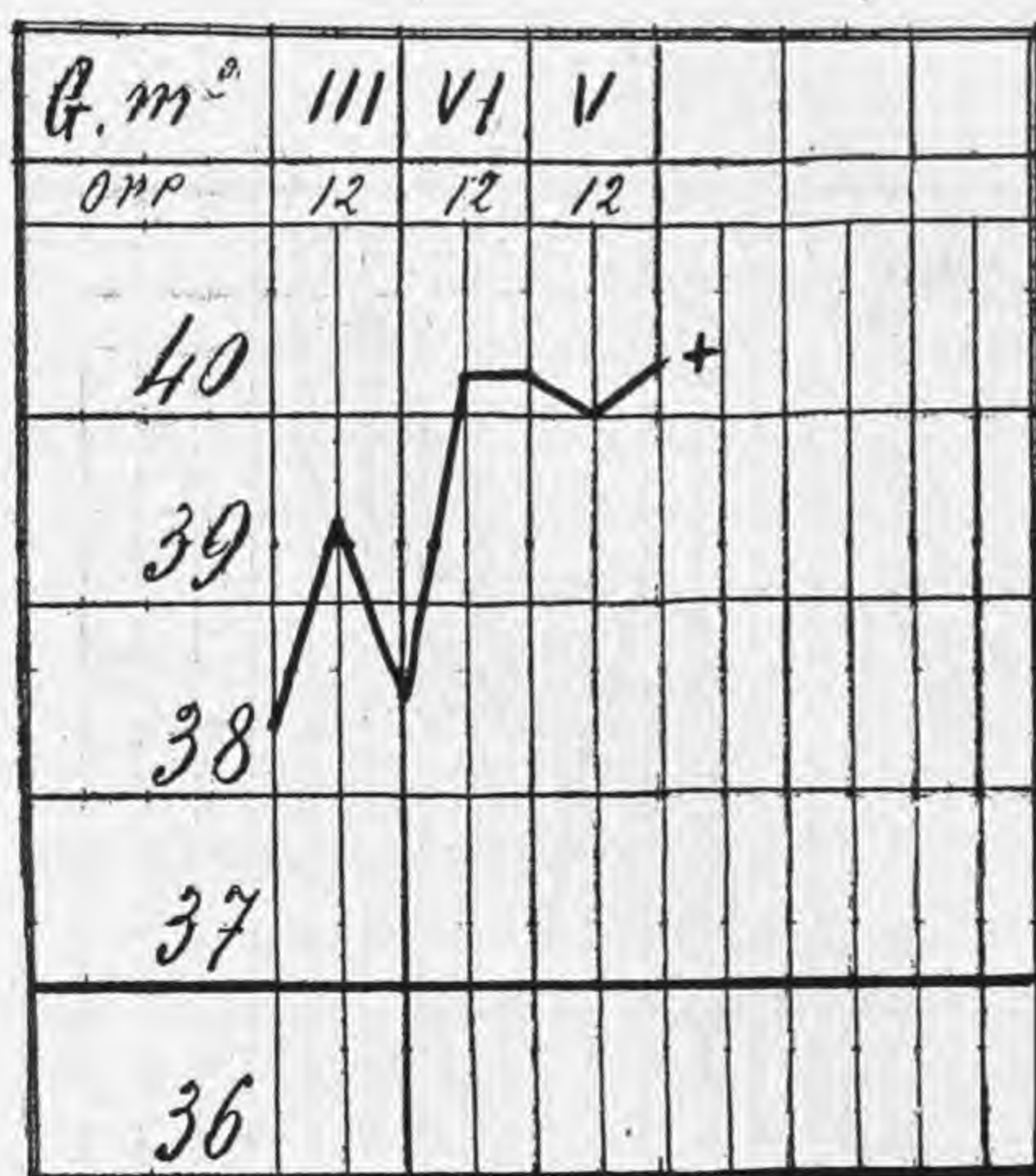
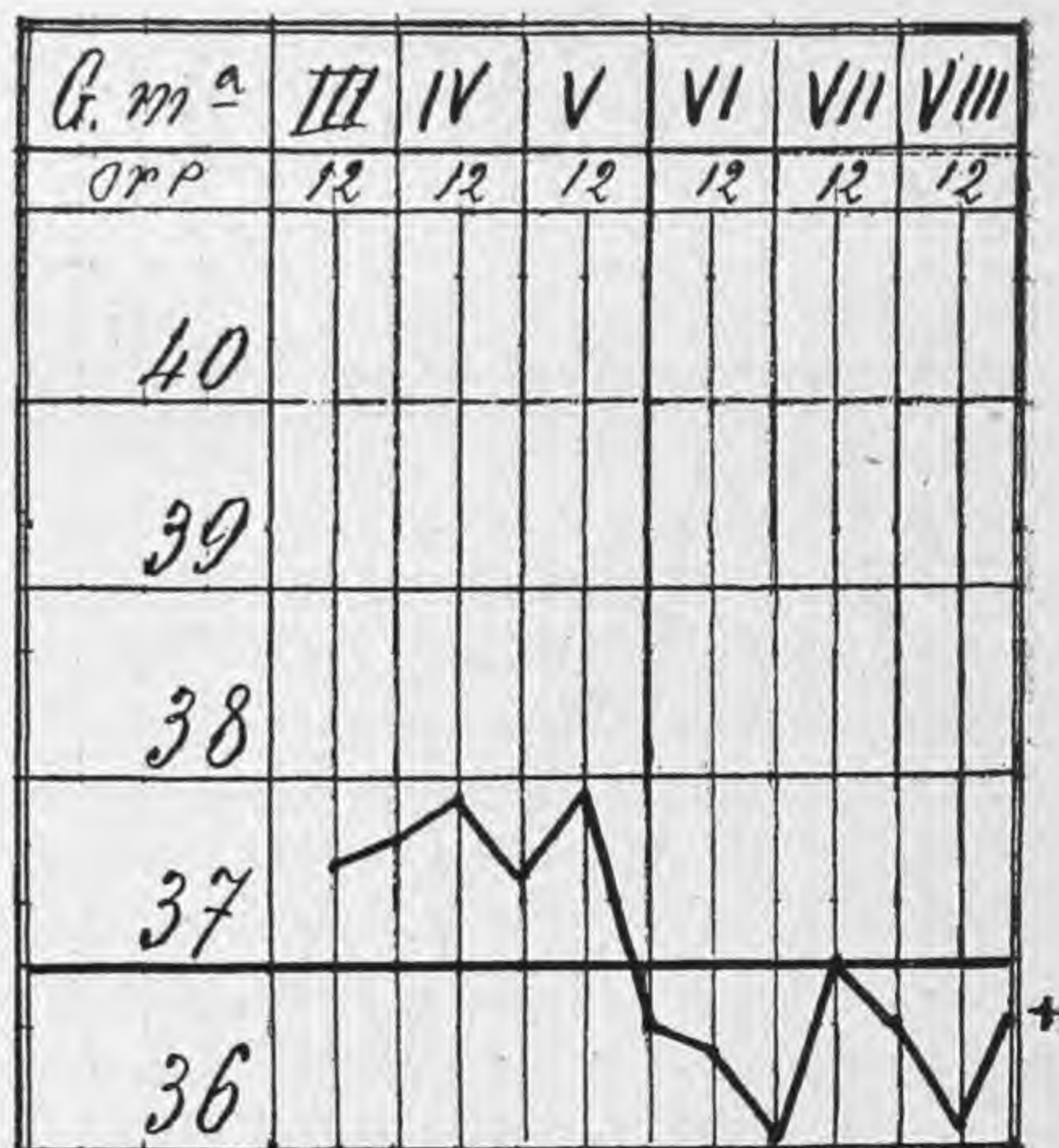



FIG. 4. — Pustola maligna, regione sopraioidea.

il secondo giorno della sua comparsa. Dopo uno o due giorni scende rapidamente con sudore o per lisi.

La temperatura di rado oltrepassa i 40° C. La durata della febbre è di circa quattro o tre giorni, così il ritorno alla norma *avviene nel quinto, sesto, o settimo giorno dalle prime manifestazioni della malattia.*

Si osserva di frequente un piccolo rialzo termico nel giorno seguente.

Il polso. — È proporzionale in genere alla altezza della febbre ed è nettamente ipoteso. La pressione massima si aggira attorno ai 105-110 mm. Hg. RR.: non sono rari valori di 90-100 mm. Hg., e qualche volta ancor meno. La minima non subisce invece variazioni notevoli. I rapporti fra stato generale e polso sono anch'essi assai evidenti: nei casi gravi fin da principio si ha bassissima pressione, frequenza notevole fino a diventare filiforme.

Stato generale. — Nel primo periodo di infezione cutanea gli infermi non avvertono nessun disturbo. Nei casi di media gravità i fenomeni che si osservano a carico dello stato generale non sono molto notevoli. Per lo più vi è un senso di malessere diffuso che si accompagna a dolori reumatoidi, ossei, articolari o muscolari. *Il sensorio è per lo più integro.* Il delirio fu osservato due volte in alcoolisti. Non di rado in casi mortali si nota uno speciale stato di euforia. Nei bambini si osservano scosse convulsive, ma non molto di frequente; nei bambini e nei vecchi è invece frequente al principio diarrea, giustiziabile con i comuni rimedi.

La sintomatologia nei casi gravi è più ricca e fin dal principio è dominata dai fenomeni di adinamia.

Il sensorio si mantiene integro, il malato è depresso e l'abbattimento è notevole. Nei bambini si nota invece irrequietudine e agitazione; il vomito fu osservato abbastanza spesso.

Una volta furono notati fenomeni di meningismo, il liquor ad alta pressione non presentava alcuna alterazione, e tutto ritornò alla norma dopo la puntura lombare.

In un caso, nel quale fu riscontrato un notevolissimo abbassamento di pressione (80 Mx) si ebbe delirio per tutta la durata del male, si accompagnava a rigidità nucale, e tremori, il polso filiforme era aritmico: col cadere della febbre tali condizioni migliorarono rapidamente. In una donna gravida al settimo mese, e malarica cronica, si ebbe il parto prematuro in quinta giornata: il feto e la placenta non presentavano alterazioni degne di nota; il puerperio decorse normalmente.

Nei casi che decorrono senza febbre, con algidità sono più spiccati i segni di deficienza cardiaca che sono in netta antitesi con lo stato euforico del sensorio e conferiscono al quadro un carattere di particolare severità.

Col cadere della temperatura rapidamente migliorano le condizioni del P. Lo stato di depressione si dilegua, si ha crisi poliurica, l'edema lentamente regredisce, l'escara si delimita.

CASI LETALI. — L'esito avviene per lo più durante la prima settimana, con maggior frequenza tra il quarto e il sesto giorno. La morte avvenne quasi sempre con un quadro molto simile a quello della insufficienza surrenale. Può comparire vomito incoercibile, il P. si fa terreo, si copre di sudore freddo, il polso diviene filiforme, impercettibile, la temperatura si abbassa progressivamente sotto alla norma.

L'ipertermia fu osservata una volta (40°,2).

Fu sempre dimostrabile (emocultura) in questi casi una setticemia anche quando si poteva invocare un altro fattore quale causa di morte, come edema laringeo, o broncopolmonite.

Edema. — Può essere appena accennato e può raggiungere un grado assai elevato. Si estende con l'iniziarsi della febbre e progredisce finchè la febbre dura; la diminuzione è sempre lenta, la zona colpita rimane lungamente edematosa, le zone lontane si detumefanno rapidamente. È sempre indolente o quasi, spontaneamente e alla pressione. Nelle forme molto diffuse si formano flittene piene di liquido siero-ematico, di varia grandezza e di vario numero, che si fanno più rade man mano che ci si allontana dalla lesione iniziale. L'estensione varia, si può dire non abbia limite, e non sono rari i casi di pustola, per esempio della palpebra inferiore nei quali l'edema arrivi alla regione mammaria dello stesso lato e qualche volta anche alla base dell'emitorace e all'addome. Le pustole delle labbra, del collo possono dare edema del faringe e specialmente del laringe sì da minacciare la vita per soffocazione.

Nel carbonchio del volto si verifica in alcuni casi un *deficit* motorio a carico dei muscoli del territorio del facciale inferiore. È completo nell'edema di alto grado e persiste per lungo tempo. Probabilmente è dovuto più all'azione tossica del processo morboso che all'azione meccanica dell'edema.

Gangli. — I gangli linfatici regionali oltre che tumefatti si presentano dolenti sia spontaneamente che alla palpazione, fatto questo dovuto all'aggiungersi di piogeni al batterio del carbonchio, come si può dimostrare con la puntura delle ghiandole. La dolenzia e la tumefazione sono più lente a scomparire dell'edema.

La fusione purulenta è rara evenienza.

Carbonchio multiplo. — È di osservazione abbastanza comune: una pustola sola generalmente raggiunge lo sviluppo completo. Le altre si limitano alla sola escara nera. Questi casi sono notevolmente benigni per la durata e per il decorso. I casi di carbonchio multiplo osservati furono 21:

con 6 pustole	N. 1
» 5 »	» 2
» 4 »	» 1
» 3 »	» 4
» 2 »	» 13

Edema maligno. — I casi di edema maligno sono rari: 16 su 362 casi, con una mortalità del 37,5 %. Le localizzazioni osservate furono le seguenti:

Palpebra superiore	4
» inferiore	5
Ala destra del naso	1
Labbro superiore	1
Regione temporale	1
Regioni del collo	4

L'edema maligno secondo molti AA. sarebbe dovuto ad una peculiare localizzazione del virus carbonchioso in certe determinate regioni come palpebre, labbra, mucose; fu poi anche descritto al collo, spalle, arti superiori, tronco. Secondo altri sarebbe dovuto alla mancanza di associazione con altri

germi, specie piogeni, che ostacolerebbero lo sviluppo del batterio del carbonchio.

Le caratteristiche principali dell'edema sono due: la mancanza di pustola, e la presenza del bacillo nell'edema.

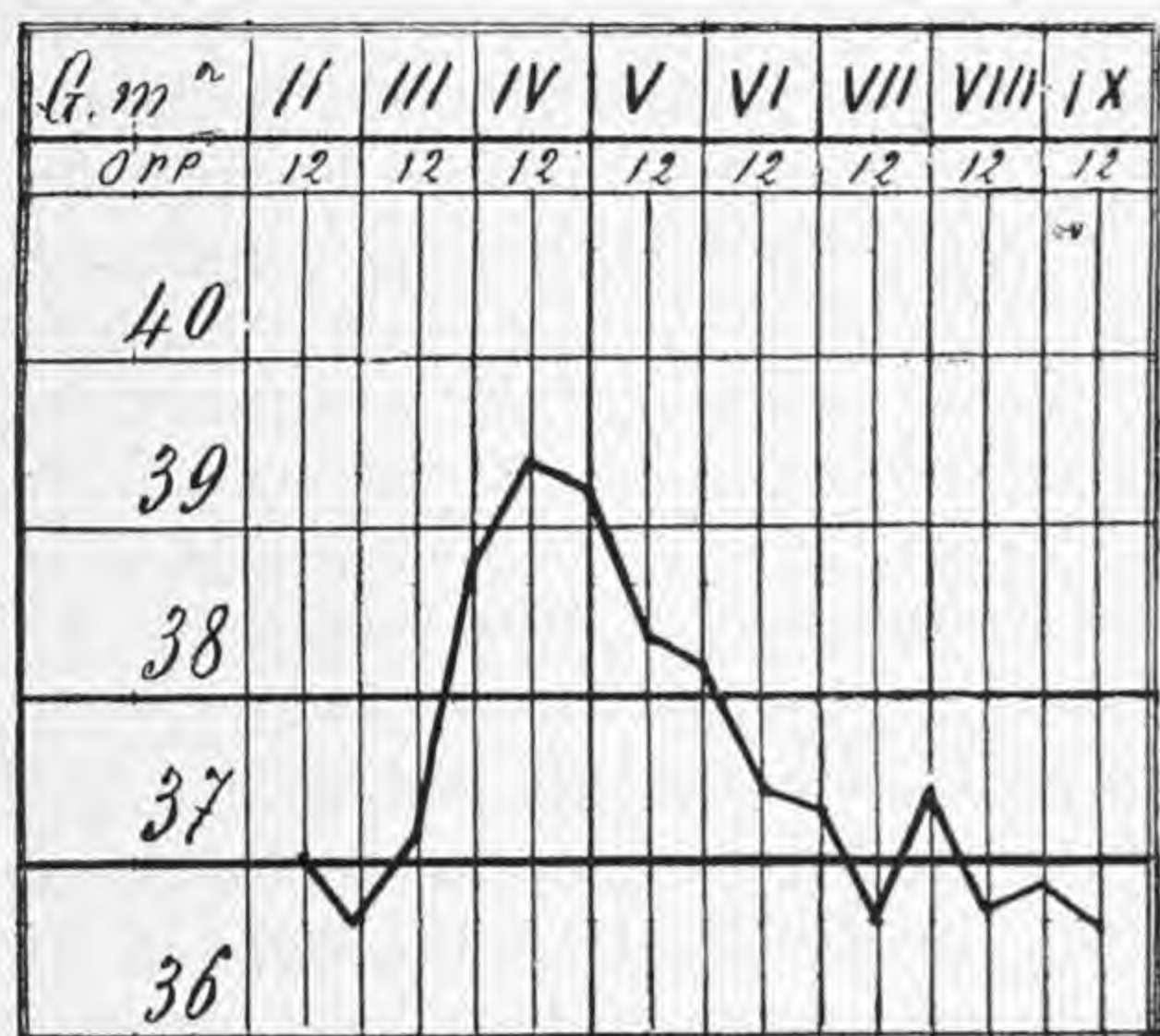



FIG. 9. — Edema maligno palpebra inf. sinistra.

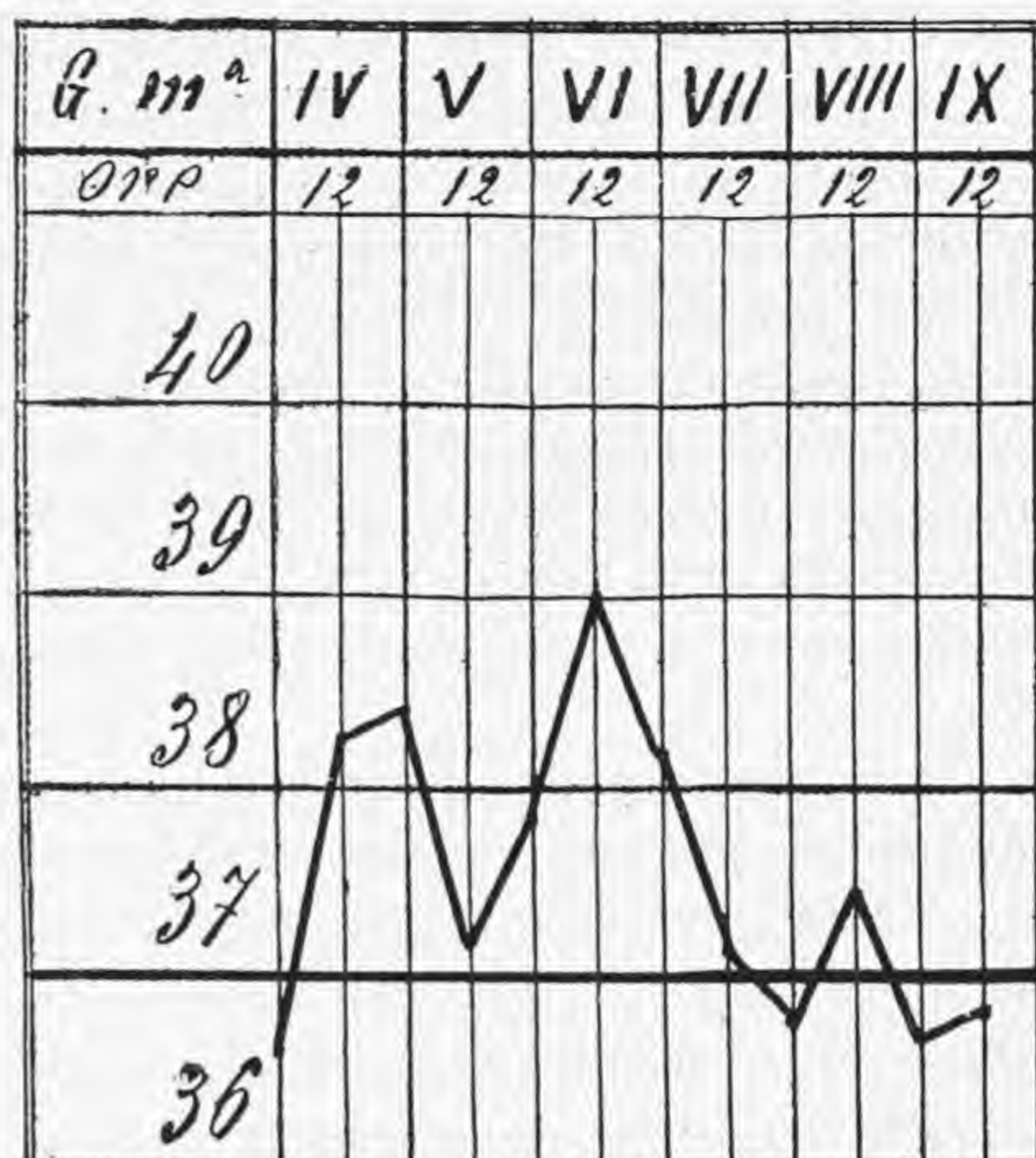



FIG. 10. — Edema maligno guancia destra. Emocoltura positiva.

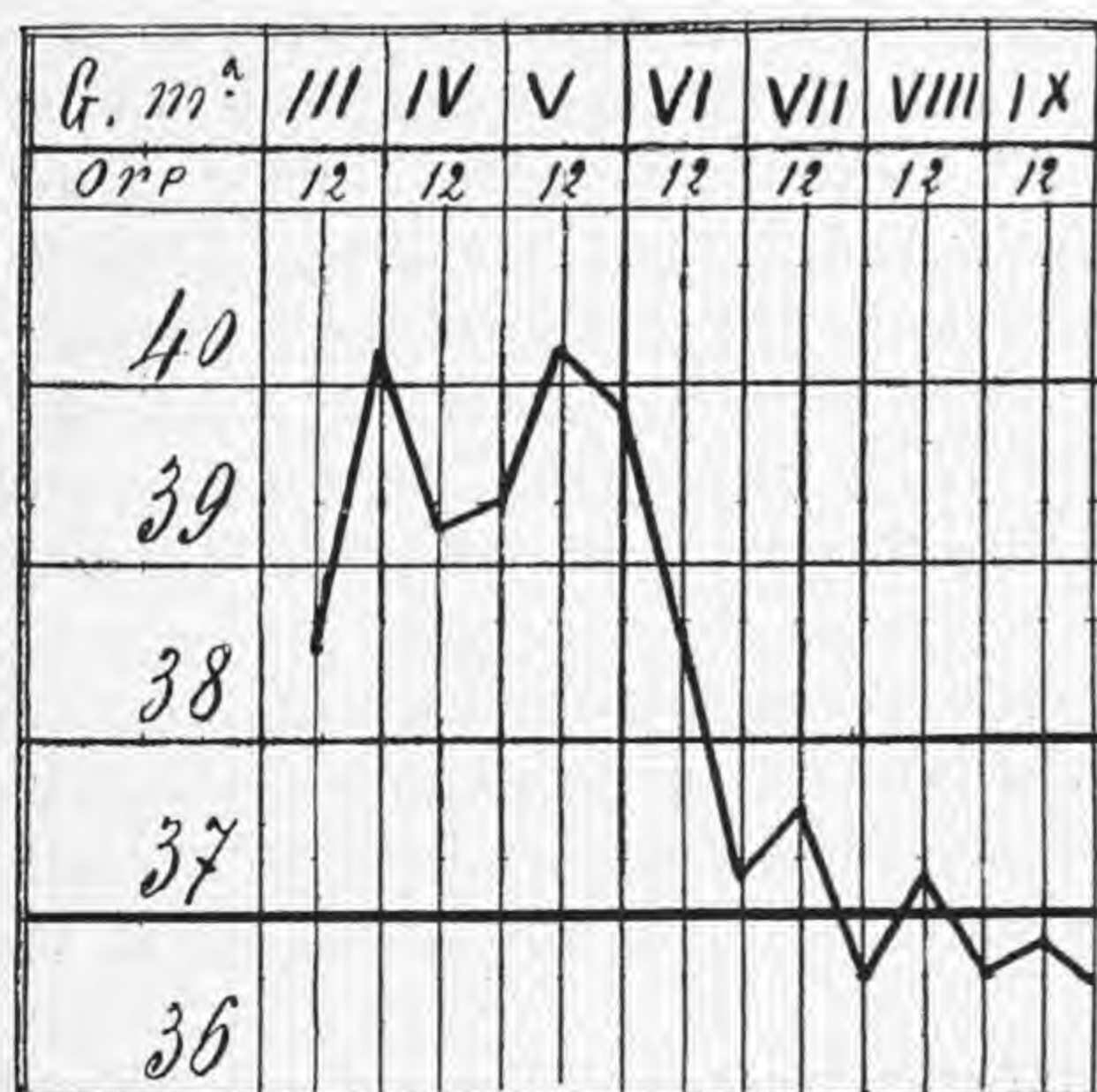



FIG. 11. — Edema maligno palpebra inf. occhio d. Emocoltura positiva.

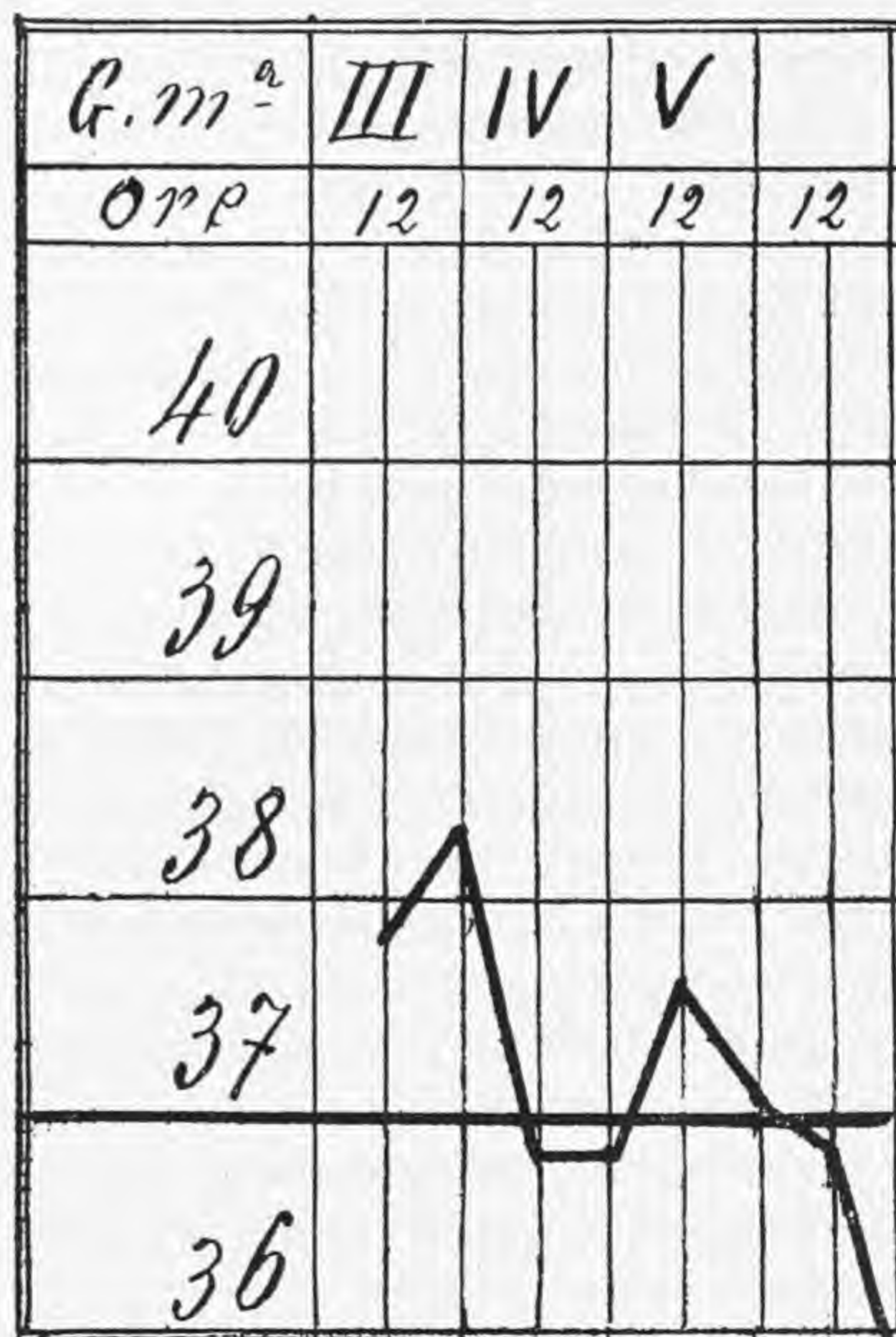



FIG. 12. — Edema maligno regione carotidea. Setticemia

La mancanza di pustola. — Si ha solo la formazione di una vescicola che si impianta su di un tessuto edematoso pallido o leggermente roseo nelle sue vicinanze, si formano spesso anche delle flittene. Dopo due o tre giorni la cute attorno alla vescicola assume un aspetto di piaga, di colorito rosso violaceo e come nella pustola, la lesione è assolutamente indolente.

L'edema bianco. — Si presenta pastoso, pallido, indolente; si sviluppa con notevole rapidità e sempre molto esteso. Dall'edema possiamo sempre isolare i bacilli del carbonchio in cultura pura, ad una certa distanza dalla lesione iniziale, e nei casi gravi anche all'estremo limite di esso. Nella pustola invece il germe si può isolare, sempre in associazione con cocchi piogeni, nelle vicinanze immediate di essa e quasi mai dalla zona edematosa lontana.

Terapia.

Le cure seguite più comunemente nel trattamento della infezione carbonchiosa possono venire classificate in locali e generali.

Nei rilievi sulle varie cure impiegate nell'Isolamento del Policlinico, nel periodo 1922-29, ho diviso i PP. in quattro gruppi a seconda della terapia usata. Mi è sembrato poi utile, similmente a quanto altri ha già fatto di riportare in forma schematica di tavole quei dati clinici, che maggiormente apparivano efficaci, alfine di far comprendere le modificazioni apportate dalla cura, e di poter poi più facilmente paragonare fra di loro i vari metodi e i relativi risultati.

Ho cercato infine di mettere in rilievo quei dati che si dovrebbero dimostrare maggiormente influenzabili dalla terapia, pensando che non è criterio sufficiente per giudicare della bontà di una terapia il riferirsi alla sola mortalità.

Cure chirurgiche. — I concetti ai quali si informano le cure chirurgiche della infezione carbonchiosa sono basati sull'allontanamento o sulla distruzione del focolaio morboso mediante il ferro rovente o il coltello, allo scopo di impedire la diffusione del virus.

Le obbiezioni principali che si oppongono a tali metodi sono: la possibilità di generalizzazione del virus e quindi di infezione generale in seguito alla interruzione brutale dei processi naturali di difesa locale; l'impossibilità di poter distruggere o asportare tutte le vie e stazioni linfatiche infette e, senza contare le difficoltà, che si incontrano ad intervenire radicalmente in determinate regioni (faccia) con i suddetti mezzi. La cura chirurgica sarebbe razionale se potesse intervenire nel primo momento, nel quale l'infezione carbonchiosa cutanea è limitata ad una semplice inoculazione con papula arrossata.

Questi metodi per quanto presentemente poco seguiti trovano ancora, specie nel campo chirurgico, dei sostenitori che se ne mostrano soddisfatti e li consigliano. Bryntschak (1925) in 30 casi, trattati tutti mediante escissione e poi causticati, segnala ottimi risultati anche in diabetici, senza lamentare alcun decesso.

Altri AA. associano ai mezzi cruenti la sieroterapia specifica, così ad esempio Perrin, che su 10 casi trattati chirurgicamente e con siero anticarbonchioso ad alte dosi registra un solo decesso avvenuto per embolia in

decima giornata, indipendentemente dalla infezione carbonchiosa, riguardo alla quale l'autopsia si mostrò negativa.

Nella nostra casistica figurano malati curati con tale metodo: si tratta di PP. curati fuori dell'ospedale con cauterizzazione con ferro rovente della pustola oppure con escissione o anche incisione con taglio a croce ampio e profondo di essa.

In questa ultima eventualità la ferita era stata causticata con varie sostanze (sublimato in polvere, nitrato d'argento, acido fenico, ecc.) o anche cauterizzata; in alcuni erano state fatte iniezioni di varie sostanze attorno alla piaga (sublimato, iodio, acido fenico).

Di 36 casi che subirono la cura cruenta, in 17 non presentando il quadro clinico alcuna gravità, non fu praticato ulteriore trattamento, e i malati vennero dimessi come guariti dopo pochi giorni. Negli altri 19 specialmente in seguito ai gravi fenomeni concomitanti, fu seguita la sieroterapia specifica a dosi varie a seconda del caso.

Una prima osservazione di una certa importanza è che l'edema non si è modificato con l'intervento sulla manifestazione cutanea carbonchiosa, ma ha mostrato di decorrere parallelamente alla curva febbrile, e in qualche caso anzi, la riduzione è avvenuta con ritardo notevole (anche quattro giorni dopo la caduta della febbre). I fenomeni generali della malattia non sono stati influenzati in modo notevole, sia rispetto al quadro clinico generale, che rispetto alla curva febbrile. A questo riguardo è da notare che in un certo numero di casi, nonostante la sieroterapia qualche volta a dosi generose, la apiressia è sopravvenuta con notevole ritardo, e cioè fra l'ottavo e il decimo giorno, e una volta al dodicesimo.

I casi letali furono tre cioè l'8,33 %, proporzione lievemente superiore a quella che abbiamo in rapporto a tutti i casi (5,8 %). La morte avvenne in tutti entro la prima settimana, con la fenomenologia di un carbonchio locale grave, senza speciali caratteristiche. Notiamo invece un numero di complicazioni settiche immediate superiore a quello che risulta seguire agli altri metodi di cura e cioè: 3 eresipele (8,33 %); 2 adeniti suppurate (5,55) %: uniche queste ultime nella nostra statistica e che possiamo con probabilità pensare favorite dal metodo di cura.

Siero anticarbonchioso. — I giudizi sulla efficacia del siero anticarbonchioso sono discordi. Notevole diminuzione della mortalità seguì alla introduzione della sieroterapia: agli entusiasti della sieroterapia taluno obiettò che la diminuzione poteva dipendere dall'abolizione dei metodi cruenti, e che la mortalità per carbonchio è soggetta a variazioni notevolissime da anno ad anno.

Ricordo statistiche con percentuale di mortalità in PP. sieroterapizzati veramente confortante e inferiore anche alla media ordinaria.

Metzulescu (1924) 51 casi con un decesso (1,96 %); Jacobsohn (1924) su 36 casi non registra alcun decesso; Sobolotnyi (1926) 28 casi con un decesso (3,57 %); Gatè, Charleux, Gay (1930) su 12 casi 1 decesso (8,30 %).

In altre statistiche, specialmente nelle più ricche di casi, la percentuale si eleva.

Vaccarezza, Inda, Posse (1922), su 56 casi lamentano 11 morti (19,64 %) mortalità che essi riducono a 11,76 % escludendo i PP. deceduti o nelle

prime 24 ore dall'iniziato trattamento, o perchè portati tardivamente all'ospedale (mortalidad depurada). V. Pratts (1923) su 309 casi 58 morti (18,77 %); Santee (1924) su 33 casi con 10 morti (33,33 %); J. C. Regan (1924) su 6 casi 2 morti (33,33 %); Destèfano e Vaccarezza (1926) 82 casi con 12 decessi (15,85 % totale, 10,38 % depurata).

Molto importanti sono i risultati ottenuti nelle setticemie tanto che alcuni affermano sorpassato il vecchio aforisma che nella infezione carbonchiosa: « Todo tratamiento se hace inùtil o insufficiente » (F. Muñiz).

Bisogna però ancora distinguere batterioemia e setticoemia: il bacillo del carbonchio può passare nel sangue specialmente nei primi giorni in coloro che giunsero normalmente a guarigione (Lommel in Möhr e Staehelin). Bisogna distinguere quelli che clinicamente sono veramente setticoemici dai semplici batterioemici.

Buone statistiche sono quelle ottenute con cure aspecifiche: nel 1922 Vaccarezza, Inda, Posse, su di un totale di 43 infermi, curati con iniezioni di peptone, e nei quali venne praticata sistematicamente l'emocultura ogni giorno, segnalano 11 casi di setticemia o batteriemia carbonchiosa assolutamente certi. In 4 l'esito fu letale: negli altri 7 sopravvissuti, l'emocoltura fu positiva: in 5 solo il primo giorno, in uno per due giorni e in uno per tre giorni. Questi giorni corrisponderebbero al secondo, terzo, quarto giorno di malattia rispettivamente. In tutti la caduta della febbre avvenne in tempo normale, fra il sesto e il settimo giorno. Nei casi letali l'emocoltura si mantenne positiva fino all'esito, che avvenne in tutti entro la prima settimana.

Nel 1926, Destèfano e Vaccarezza, su 192 PP. egualmente trattati, in 40 l'emocoltura seguita come precedentemente, si mostrò positiva: in 19 si ebbe l'esito letale, nei rimanenti 21 si mostrò positiva, in 16 una sola volta, in 4 due, e in uno per ben quattro giorni.

In base a questi dati, il caso recentemente riferito da Paris (1929) e curato con alte dosi di siero non ci sembra molto probativo per il fatto che l'emocultura fu praticata una sola volta durante la malattia e cioè il quarto giorno, che probabilmente corrispondeva al secondo di infezione generale, e la seconda in ottava giornata, quando cioè la malattia era finita.

Le quantità di siero usate sono state variabilissime; taluno pensa che solo le massive possono recare vantaggio, altri le giudica inutili e ritiene l'efficacia del siero eguale anche a dosi piccole e medie. Anche la influenza del siero sulle varie manifestazioni è variamente apprezzata. Alcuni avrebbero osservato un miglioramento subito o dopo poco la iniezione di siero e di questi, parte usando dosi massive, parte invece anche usando dosi minime; altri infine non ha osservato miglioramento di sorta oppure molto tardivamente.

La caduta della febbre può coincidere con l'iniezione del siero ma può avvenire tardivamente dopo un numero di giorni tale da potersi pensare dovuta più al suo naturale esaurimento che alla precipua azione della terapia specifica.

Sui fenomeni locali l'azione è meno dimostrabile in quanto che la lesione cutanea compie il suo decorso anatomo-patologico senza venire modificata nella sua evoluzione.

La nostra statistica riguarda 94 PP. curati col siero anticarbonchioso. La mortalità globale è di 13 decessi in una percentuale cioè del 18,83 %. Se escludiamo tre casi internati in ospedale moribondi, queste cifre diminuiscono notevolmente (10,61 %); in quasi tutti la morte avvenne entro la prima settimana di malattia, cioè dal terzo all'ottavo giorno. Le quantità di siero impiegate furono diverse; in 6 casi si usarono dosi massive (100 e anche 200 cmc. molto spesso per via endovenosa), negli altri quantità minori. Interessante crediamo portare l'attenzione su di un caso (56) nel quale la terapia fu iniziata molto precocemente e cioè il primo giorno di malattia senza che essa portasse alcuna modificazione nel decorso.

L'emocultura positiva in PP. che giunsero poi a guarigione fu osservata solo *due volte*, e più precisamente il primo giorno di ingresso in ospedale (terzo di malattia). In uno (49) si trattava di edema diffuso, nell'altro (64) di manifestazione localizzata ma con grave fenomenologia generale. La caduta della febbre avvenne in sesta e settima giornata con quantità di siero non molto forti e cioè 90 cmc. (50 + 40) e 80 cmc. (50 + 30). La quantità di siero impiegato non ha mostrato differenze notevoli di risultati per le condizioni generali: la febbre ha seguito il suo ciclo ordinario; la lesione locale evolve parallelamente agli altri sintomi, e l'edema continua il suo aumento progressivo fino alla caduta della febbre dopo la quale inizia la sua diminuzione.

Non furono osservate complicazioni settiche.

Siero normale di cavallo. — Per i primi Kraus e Beltrami nel 1916 pensarono di utilizzare i sieri normali, sopratutto basandosi sul fatto che nel siero anticarbonchioso non furono potuti dimostrare anticorpi ed è sprovvisto di proprietà batteriolitiche e batteriotossiche contro il bacillo del carbonchio, e dimostrarono che nel siero di certi animali sani (buoi, pecore, cavalli), esistono sostanze che nel coniglio possono produrre una immunità passiva simile a quella del siero specifico.

In seguito alle numerose ricerche che seguirono in proposito, le conclusioni della maggior parte degli sperimentatori furono che nella infezione carbonchiosa provocata, il siero di animali normali non presenta alcuna azione curativa o preventiva, ed in analoghe condizioni si mostra inferiore al siero anticarbonchioso.

Contemporaneamente, il siero normale di bue fu provato nell'uomo da Kraus, Penna e Bonorino Cuenca, i quali riferirono di aver così ottenuti risultati migliori che con qualsiasi altra terapia; nel 1917 poi Penna afferma che il siero di bovino normale agisce in modo *costante*, *sicuro*, *perfetto* da potersi dire superiore agli altri metodi in uso per la cura del carbonchio.

Le quantità di siero impiegato variarono da 30 a 50 cmc. Intramuscolari nei casi benigni, endovenose nei gravi, nel qual caso venivano anche raddoppiati. In 200 casi di pustola i suddetti AA. riportano 5 decessi (1,50 %) ma nel 1920 su 180 casi 20 decessi (11,60 %). Pure nel 1920 Vaccarezza, Inda, Posse su 15 casi lamentano 3 decessi (20 %) con quantità di siero superiore ai 200 cmc. cioè con risultati molto diversi da quelli prima descritti, e concludono che nella migliore delle ipotesi il siero normale di bue ha un'azione paragonabile a quella del siero anticarbonchioso.

Il siero normale di cavallo fu usato a Montevideo da Langòn, il quale concluse affermando essere questo così efficace nella cura del carbonchio umano quanto il siero di bovino e tutti gli altri sieri anticarbonchiosi fino allora usati.

Nella nostra statistica (28 casi) fu impiegato il siero normale di cavallo e quasi sempre in quantità non molto notevole. L'unico decesso registrato si ebbe al principio della seconda giornata per edema della glottide, che non presentò alcuna modificazione dopo 100 cmc. di siero endovenosi. In un caso di edema maligno e nelle pustole gravi la caduta della febbre avvenne in tempo normale (dal quinto al settimo giorno) e i fenomeni gravi persistettero invariati fino alla fine della malattia.

Cura conservatrice. — Nella cura del carbonchio cutaneo l'uso di terapia locale con sostanze che non fossero caustiche o antisettiche è stata sempre tenuta in dispregio da medici e chirurgi.

Negli ultimi tempi le cure locali che non hanno lo scopo di rompere ma di favorire i processi di difesa che avvengono *in situ*, e quindi corrispondenti maggiormente ai concetti della anatomia e fisio-patologia della malattia, cominciano ad essere accolti favorevolmente.

Nell'Isolamento di Roma, dal 1922 a tutt'oggi la terapia è divenuta sempre meno aggressiva e in molti casi si è limitata ad applicazioni locali caldo umide mediante impacchi di soluzione fisiologica, ripetuti frequentemente (ogni due o tre ore).

Portarono all'impiego di questa terapia non solo i danni constatati con le terapie locali, ma anche i confronti dei risultati e delle modificazioni ottenute nel decorso della malattia con le varie terapie generali specifiche ed aspecifiche, variamente applicate sia nell'Istituto stesso che altrove. Come si può vedere anche dalle tavole che riportiamo, l'impiego di questo metodo è stato progressivo di anno in anno, dai primi pochi casi di scarsa entità fino a quelli più gravi di edema maligno.

Nei casi gravi naturalmente fu associata una terapia sintomatica adatta, nei gravissimi, come tali giunti alla osservazione, furono impiegate anche in gran parte terapie ritenute specifiche.

La mortalità dal 1925 al 1929 si è sempre attenuta con grandissima costanza attorno alla stessa cifra (5-6 %) senza oscillazioni, essendo anche il numero dei malati, pressochè costante.

Importante e degno di richiamare l'attenzione ci sembra ancora il fatto che la mortalità non ha presentato notevoli differenze, per esempio fra il 1927 durante il quale un certo numero di casi gravi fu sottoposto a sieroterapia specifica e il 1928 e 29 durante i quali la cura fu esclusivamente locale.

L'emocultura fu riscontrata positiva solo nei casi che in seguito vennero a morte, non fu mai riscontrata alcuna batteriemia transitoria. La curva febbrile non ha mostrato modificazioni e la caduta avvenne in tempo ordinario tra il quinto e l'ottavo giorno. I vari sintomi generali e locali seguirono in tutto il decorso della malattia. La delimitazione e la caduta dell'escara (nei casi che rimasero più a lungo nell'Istituto) avvenne sempre presso a poco alla stessa epoca come nei PP. curati altrimenti.

I casi di edema maligno così trattati e giunti a guarigione (3:4) non mostrarono un decorso dissimile da quelli curati con le altre terapie e si comportarono come casi di pustola maligna gravi. Come complicazione settica fu osservata solo una volta la eresipela.

Riassumendo e confrontando fra di loro i vari risultati ottenuti con diversi sistemi di cura, i metodi cruenti soli od anche associati ad una sieroterapia specifica non sembrano tali da rispondere ai concetti ai quali si dovrebbero informare, tanto almeno da giustificare il loro impiego, non apportando vantaggi notevoli, nè rispetto alla lesione iniziale, nè all'andamento della malattia. Inoltre con il loro impiego si sono mostrate di gran lunga più facili e frequenti complicazioni che con altri metodi di cura non si sono avute.

L'efficacia del siero anticarbonchioso e del siero normale di cavallo per quanto quest'ultimo sperimentato su di un numero relativamente basso di malati, non ha mostrato fra i due, effetti molti diversi, come si può anche vedere dai quadri che riportiamo, e nemmeno risultati dissimili da questi, si sono avuti con l'impiego esclusivo di cure locali mediante impacchi di soluzione fisiologica.

Possiamo cioè dire che la malattia con questi diversi trattamenti ha mostrato di seguire sempre un decorso simile nella quasi totalità dei casi, non solo, ma si è anche mostrata poco influenzabile sia riguardo ai fenomeni generali che locali.

Crediamo interessante notare l'eguale comportamento nella pratica umana di due sieri che sperimentalmente, e a parità di condizioni mostrano fra di loro proprietà molto differenti.

È notevole poi anche il fatto che i citati AA. argentini hanno più che ampiamente e sufficientemente dimostrato i vantaggi della peptonoterapia, che nel 1922 giudicarono per azione eguale a quella del siero anticarbonchioso, e che nel 1926 riferendosi ai dati di una numerosissima statistica propongono senz'altro, aggiungendo, che in più essa offre il vantaggio di una completa assenza di disturbi serici.

CONCLUSIONI.

1) Nessuno dei metodi di cura usati nella terapia del carbonchio cutaneo ha mostrato una evidente influenza sul decorso della malattia.

2) L'impiego di terapie locali innocue, tendenti a favorire i processi di difesa locale, merita di essere più largamente diffuso.

RIASSUNTO.

Osservazioni su 362 casi di carbonchio cutaneo, osservati nell'Isolamento del Policlinico di Roma degli anni 1922-29.

L'A. riassume il comportamento del decorso della malattia quale si presenta nell'Agro Romano e confronta i risultati ottenuti con i diversi metodi di cura seguiti.

1° — CURE CHIRURGICHE

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre *)	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Siero	Note
						CAUTERIZZATI						
1	1922	C. E.	m.	18	Fronte	IV	m.	—	V	VI	60=20+20+20	
2	»	P. L.	m.	43	Sopraciglio D.	II	a.	Gravi	VII	VIII	120=20+20+20+20+20+20	
3	»	G. M.	f.	51	Sopraciglio D.	IV	m.	—	V	VI	100=20+20+20+20+20	
4	»	P. F.	m.	21	Palpebra sup. S.	IV	a.	—	VI	VII	60=20+20+20	
5	»	D. B.	m.	33	Guancia S.	V	—	—	—	—	40=20+20+20	
6	»	G. L.	m.	21	Zigomo D.	III	m.	—	V	VII	50=20+10+10+10	
7	»	C. N.	m.	51	Retro-auric. S.	V	m.	—	VII	VII	70=20+20+10+10+10	
8	»	I. F.	m.	47	Labbro sup.	IV	m.	—	V	VII	220=70+50+50+50	
9	»	Z. P.	m.	37	Labbro inf.	V	—	—	—	VIII	350=50+50+50+50+50+ +50+50	
10	»	V. F.	m.	15	Mento	VIII	l.	—	VIII	X	70=50+20	
11	»	C. A.	m.	29	Sottoioidea	V	m.	—	VII	VIII	160=40+40+40+40	
12	»	S. P.	f.	15	Carotidea S.	III	m.	—	VI	VII	160=20+50+30+30+30	
13	»	S. A.	f.	23	Spalla D.	VI	l.	Gravi	VIII	IX	60=20+20+20	
14	»	L. A.	m.	39	Pollice mano D.	V	—	—	—	—	—	
15	1923	D. G.	m.	63	Zigomo S.	VII	—	—	—	—	—	
16	»	M. G.	f.	35	Zigomo S.	VI	—	—	—	—	—	
17	»	D. D.	m.	39	Carotidea S.	II	m.	Gravi	IV †	—	100 E	
18	»	T. N.	f.	2	Sopraioidea	VIII	m.	—	IX	X	30	Eresipela
19	»	B. P.	m.	23	Sopraioidea	II	a.	Gravi	V †	—	300=100+100+100	Setticemia

(*) l. = febbre lieve (fino a 37°,5); m. — modica (fino a 38°,5-39); a. = alta (oltre 39°).
E = endovenosi.

Segue CURE CHIRURGICHE — CAUTERIZZATI

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Siero	Note
20	1923	C. B.	m.	52	Sopraioidea	IV	m.	Gravi	V †	—	250 = 100 + 150 E	Setticemia
21	»	C. I.	m.	25	Mammaria D.	II	l.	—	III	IV	—	
22	1924	M. A.	m.	46	Avambraccio S.	III	a.	Gravi	VII	IX	150 = 50 + 50 + 50	Siero normale di cavallo
23	»	T. G.	m.	41	Dorso mano S.	VI	—	—	—	IX	—	
24	1925	L. M.	m.	28	Guancia S.	IV	—	—	—	VIII	—	
25	»	C. M.	m.	16	Guancia D.	III	l.	—	—	VIII	—	
26	»	C. M.	f.	48	Dorso mano S.	VIII	l.	—	VIII	XIII	—	
27	1926	D. A.	m.	16	Labbro sup.	III	l.	—	IV	V	—	
28	1928	F. A.	f.	16	Avambraccio S.	III	a.	—	IV	—	—	Eresipela
29	1922	T. A.	m.	45	Carotidea S.	II	a.	—	VI	XII	300 = 50 + 50 + 50 + 50 + 50 + 50	
30	»	D. F	m.	19	Avambraccio D.	VI	a.	—	VIII	IX	300 = 100 + 100 + 100	Aden. ascella D.

INCISI

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Siero	Note
31	1922	O. G.	m.	22	Pollice mano S.	XII	—	—	—	—	—	
32	1923	T. B.	m.	31	Avambraccio S.	VII	m.	—	VII	VII	—	Eresipela
33	1924	T. A.	m.	24	Nuca	IV	—	—	—	—	—	
34	1925	C. T.	f.	20	Mento	IV	—	—	—	—	—	
35	1926	C. M.	f.	34	Dorso mano D.	XIV	—	—	—	—	—	
36	1927	B. G.	m.	27	Guancia S.	VI	a.	—	IX	X	160 = 100 + 30 + 30	Ad. lat.-cerv. S.

2° — SIERO ANTICARBONCHIOSO

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Siero	Note
1	1922	A. L.	f.	30	Fronte	II	—	—	—	IV	30=20+10	
2	»	V. A.	f.	18	Fronte	V	l.	—	VI	VI	90=30+30+30	
3	»	L. B.	f.	53	Temporale S.	III	a.	—	—	V	30 E	
4	»	G. G.	f.	50	Palpebra sup. S.	III	a.	—	VI	VII	40=20+20	
5	»	G. D.	m.	10	Palpebra inf. D.	VI	—	Gravi	—	IX	110=20+30+30+30 E	
6	»	G. S.	f.	15	Palpebra inf. D.	XVI	—	—	—	—	50	
7	»	C. C.	f.	45	Palpebra inf. D.	III	a.	Gravi	VI	VII	60=20+20+20 E	
8	»	T. A.	m.	53	Palpebra sup. S.	III	a.	—	VII	VIII	170=20+40+30+30+30+30E	
9	»	L. E.	m.	34	Palpebra inf. D.	VIII	a.	—	XI	XI	70=30+20+20	
10	»	B. B.	f.	10	Palpebra sup. S.	IV	a.	Gravi	VII	VII	30=10+10+10	
11	»	V. V.	m.	27	Guancia S.	II	m.	Gravi	IV	VII	250=50+50+50+50+50 E	
12	»	D. A.	m.	55	Guancia S.	V	m.	—	VI	VIII	160=40+40+40+40 E	
13	»	T. G.	m.	41	Guancia D.	V	—	—	—	—	20	
14	»	D. P.	f.	39	Guancia S.	IV	—	—	—	VII	150=50+50+50	
15	»	R. E.	f.	34	Guancia S.	V	—	—	—	VIII	100=50+50 E	
16	»	G. G.	f.	23	Guancia D.	III	—	—	—	VI	200=50+50+50+50	
17	»	S. A.	m.	35	Zigomo S.	XII	—	—	—	—	50=20+20+10	
18	»	D. A.	f.	45	Zigomo D.	XIII	—	—	—	—	60=50+10	
19	»	B. P.	m.	62	Zigomo D.	VII	m.	Gravi	IX †	—	50 E	Setticemia

Segue SIERO ANTICARBONCHIOSO

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Siero	Note
20	1922	P. B.	m.	42	Zigomo S.	V	l.	—	VI	VII	60 = 20+20+20	
21	»	F. B.	m.	12	Zigomo S.	IV	l.	—	VII	VII	120 = 20+20+20+20+20+20	
22	»	V. A.	m.	70	Zigomo S.	II	l.	—	IV	V	180 = 40+40+40+60 E	
23	»	R. R.	f.	41	Ala D. del naso	IV	m.	Gravi	VII †	—	150 E	Edema maligno; setticemia
24	»	P. L.	m.	58	Parotidea S.	VI	l.	—	VII	VII	50 = 20+20+10	
25	»	M. S.	m.	18	Labbro sup.	VIII	—	—	—	—	20 E	
26	»	V. D.	m.	36	Labbro inf.	IX	a.	Gravi	IX †	—	70 E	Edema maligno; setticemia
27	»	C. L.	m.	24	Mento	V	m.	—	VII	VII	70 = 30+20+20	
28	»	D. M.	f.	22	Mento	III	a.	—	V	VI	70 = 20+20+20+10	
29	»	C. P.	m.	30	Mento	III	a.	—	VI	VIII	170 = 30+30+30+30+30+20	
30	»	L. B.	m.	47	Mento	VII	l.	—	VIII	—	50 = 20+20+10	
31	»	C. D.	f.	20	Sopraioidea	VI	m.	—	VII	VII	50 = 20+20+10	
32	»	O. S.	m.	48	Sottoioidea	III	m.	—	V	V	30 = 20+10	
33	»	F. A.	m.	62	Sottoioidea	II	a.	Grav. med.	VI	VI	90 = 30+30+30 E	
34	»	M. P.	m.	61	Sottoioidea	II	a.	Grav. med.	VI	VI	60 = 20+10+10+10+10	
35	»	D. M.	m.	66	Dorso mano D.	III	a.	—	VI	VII	80 = 20+20+20+20	
36	»	P. A.	f.	38	Dorso mano D.	IV	m.	—	V	V	20	
37	»	C. G.	m.	38	Dorso mano S.	IV	l.	—	V	V	50 = 20+10+10+10+10	
38	»	R. O.	m.	45	Dorso mano D.	III	a.	Grav. med.	VI	VII	90 = 30+30+30	

Segue SIERO ANTICARBONCHIOSO

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Siero	Note
39	1922	D. A.	f.	46	Braccio S.	VIII	—	—	—	IX	50	
40	»	P. T.	m.	19	Avambraccio S.	V	—	—	—	VII	70=30+20+20	
41	»	F. B.	m.	43	Avambraccio D.	III	a.	Gravi	V	VI	205=105+50+50 E	
42	»	B. N.	f.	34	Avambraccio S.	III	a.	Grav. med.	VI	VI	60=20+20+20	
43	»	P. C.	m.	30	Avambraccio D.	IV	—	—	—	IV	40=10+10+10+10	
44	»	T. L.	m.	1	Gamba D.	V	—	Grav. med.	—	VII	50=10+10+10+10+10	
45	»	C. A.	f.	36	Avambraccio S.	VII	—	—	—	—	10	
46	»	L. L.	m.	17	Gamba S.	VI	—	—	—	—	45=20+25	
47	1923	D. F.	m.	6	Fronte	III	l.	Gravi	IV †	—	200=100+100 E	Setticemia
48	»	S. O.	m.	14	Palpebra sup. D.	II	a.	Gravi	VII	VIII	200=50+50+50+50 E	
49	»	I. E.	f.	29	Guancia D.	III	m.	Gravi	VI	VII	90=50+40	Edema maligno; emocult. pos.
50	»	L. R.	m.	40	Guancia S.	V	a.	—	VIII	IX	300=100+100+100 E	
51	»	L. A.	m.	1	Guancia D.	II	m.	—	IV	V	100=50+50	
52	»	D. L.	m.	35	Carotidea S.	V	a.	—	VIII	IX	200=100+100 E	
53	»	M. Z.	m.	52	Carotidea S.	II	l.	Gravi	IV †	—	75=25+10+40	Setticemia
54	»	T. P.	m.	55	Carotidea S.	II	l.	Gravi	VI †	—	220=60+60+50+50	Setticemia
55	»	V. V.	m.	60	Carotidea S.	IV	m.	Gravi	VIII	X	120=10+100+10 E	
56	»	S. G.	m.	50	Carotidea S.	I	l.	Gravi	III †	—	300=100+100+100 E	Setticemia
57	»	R. A.	f.	42	Dorso mano S.	IV	a.	—	VI	VII	50 E	

Segue SIERO ANTICARBONCHIOSO

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Siero	Note
58	1923	D. G.	f.	39	Dorso mano D.	IV	a.	Grav. med.	VII	VIII	50	
59	»	L. G.	m.	58	Avambraccio D.	IV	a.	—	V	V	20	
60	»	A. D.	f.	9	Quadr. inf. D. addome	VII	m.	Gravi	VIII †	—	50=30+20 E	Setticemia
61	1924	M. A.	m.	16	Fronte	III	m.	Gravi	VII	VII	80=20+20+20+20	
62	»	P. V.	m.	47	Temporale S.	II	—	—	—	—	10	
63	»	G. G.	f.	11	Palpebra sup. S.	IV	a.	Gravi	VII	VIII	60=20+20+20 E	Edema maligno
64	»	D. D.	m.	13	Palpebra inf. D.	III	a.	Gravi	VII	VII	80=50+30 E	Emocult. posit.
65	»	V. E.	f.	16	Guancia S.	IV	m.	—	VI	VII	20=10+10	
66	»	F. G.	m.	53	Guancia S.	IV	m.	—	VI	VI	80=20+20+20+20	
67	»	Z. R.	f.	43	Guancia S.	V	m.	—	VII	VIII	60=20+20+20	
68	»	F. A.	f.	38	Dorso del naso	IV	m.	—	VI	VIII	60=20+20+20	
69	»	T. G.	m.	42	Dorso del naso	IV	—	—	—	VII	70=20+50	
70	»	M. C.	f.	49	Mento	IV	l.	Grav. med.	V	VII	150=40+40+40+30	
71	»	S. F.	m.	18	Mento	III	l.	—	V	V	40=20+20	
72	»	D. Z.	m.	68	Sopraioidea S.	VII	—	—	—	VIII	20	
73	»	F. S.	m.	44	Carotidea S.	V	—	—	—	VII	50 E	
74	»	R. T.	m.	39	Carotidea S.	III	m.	Gravi	VIII †	VII	100=50+50 E	Setticemia
75	»	P. G.	m.	52	Avambraccio S.	II	a.	Gravi	VII	VII	150=50+50+50	
76	1925	C. H.	m.	38	Avambraccio S.	IV	a.	Gravi	VII	VIII	40	

Segue SIERO ANTICARBONCHIOSO

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Siero	Note
77	1926	S. G.	f.	55	Palpebra inf. S.	II	m.	Gravi	VII †	—	200 = 100 + 100 E	Setticemia
78	»	M. A.	m.	46	Guancia S.	III	m.	Grav. med.	V	VI	20	
79	»	M. E.	f.	57	Temporale D.	II	m.	Gravi	III †	—	200 E	Setticemia
80	»	A. P.	f.	34	Labbro sup.	VI	l.	—	VII	VII	20	
81	»	V. N.	m.	37	Mento	V	m.	—	VI	VII	30	
82	1927	S. C.	m.	28	Palpebra sup. D.	V	—	—	—	—	10	
83	»	D. R.	f.	6	Palpebra sup. S.	II	a.	Gravi	V	VII	70 = 40 + 30 E	Edema maligno
84	»	D. G.	m.	67	Palpebra sup. D.	III	a.	Gravi	VII	IX	190 = 50 + 80 + 30 + 30 E	
85	»	M. P.	m.	51	Palpebra inf. S.	IV	m.	—	V	VII	10	
86	»	B. Z.	f.	20	Palpebra inf. D.	III	a.	Gravi	VIII	IX	60 = 20 + 40	Edema maligno
87	»	T. I.	m.	16	Guancia S.	III	—	—	—	V	10	
88	»	B. O.	m.	17	Zigomo D.	IV	a.	Gravi	VII	VIII	40	
89	»	R. A.	f.	34	Zigomo S.	V	m.	—	VI	VI	10	
90	»	F. V.	m.	29	Guancia S.	II	a.	—	VI	VII	40	
91	»	M. N.	m.	42	Carotidea S.	III	—	Gravi	IX †	—	200 = 100 + 100 E	Edema maligno; setticemia
92	»	P. G.	m.	7	Spalla D.	IV	l.	—	V	VII	15	
93	1928	C. P.	f.	48	Palpebra sup. S.	XX	—	—	—	—	70	
94	1929	A. C.	m.	55	Guancia S.	III	l.	Gravi	V †	—	200 = 100 + 100 E	Setticemia

3° — SIERO NORMALE DI CAVALLO

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Siero	Note
1	1922	L. G.	m.	5m	Fronte	IV	m.	Grav. med.	V	VI	30=10+10+10	Gravid. 7° mese; parto premat.
2	»	P. N.	f.	28	Sopraciglio S.	IV	—	Gravi	—	VII	70=20+20+20+10	
3	»	C. E.	f.	9	Sopraciglio S.	II	m.	—	IV	VII	80=10+10+20+20+10+10	
4	»	V. A.	f.	65	Palpebra inf. S.	II	m.	—	IV	VI	100=20+20+20+20+20	
5	»	A. A.	m.	19	Palpebra inf. D.	VII	m.	—	VIII	VIII	70=20+20+20+10	
6	»	B. V.	f.	36	Palpebra sup. D.	III	a.	Gravi	VII	IX	140=20+20+20+20+20+ +20+20	
7	»	S. C.	m.	3	Palpebra inf. D.	III	m.	Gravi	VI	VI	80=10+20+20+30	
8	»	V. I.	f.	10m	Palpebra sup. S.	II	l.	Gravi	V	VI	110=20+20+20+20+20	
9	»	M. F.	f.	20	Guancia S.	III	l.	—	IV	V	40=20+10+10	
10	»	G. A.	f.	40	Mento	X	—	—	—	—	10	
11	»	F. E.	m.	30	Lat.-cerv. D.	III	m.	—	V	VI	100=30+50+20	
12	»	M. N.	m.	24	Lat.-cerv. D.	IV	—	—	—	VI	20	
13	»	F. A.	m.	42	Dorso mano D.	IV	—	—	—	VI	60=20+20+20	
14	»	B. A.	f.	15	Coscia D.	IV	—	—	—	VI	30	
15	»	M. D.	m.	52	Gamba D.	III	—	—	—	—	30=20+10	
16	1924	A. E.	m.	44	Fronte	II	—	—	—	VI	30	
17	»	F. L.	m.	27	Palpebra inf. S.	II	a.	Gravi	VI	VIII	150=50+50+50	Edema maligno
18	»	P. G.	m.	60	Guancia S.	II	a.	—	IV	V	50 E	
19	»	D. E.	f.	2	Guancia D.	II	—	—	IV	VI	50	
20	»	G. A.	m.	42	Sopraioidea	IV	a.	—	V	VII	30	
21	»	G. L.	f.	48	Avambraccio D.	V	l.	—	VI	VI	50	
22	1925	R. B.	m.	44	Palpebra inf. S.	IV	a.	Gravi	VII	VIII	50 E	
23	»	G. O.	m.	25	Palpebra inf. S.	III	a.	Gravi	VI	VII	100 E	
24	»	B. G.	m.	66	Gomito D.	III	a.	—	IV	VII	100=50+50 E	
25	1927	M. S.	m.	46	Palpebra inf. S.	III	a.	Grav. med.	VI	VI	80 E	
26	»	D. A.	m.	50	Dorso del naso	III	a.	Gravi	VI	VII	100=50+50	
27	»	G. T.	m.	54	Sopraioidea	I	a.	Gravi	II †	—	100 E	Edema maligno; setticemia
28	»	F. L.	m.	41	Dorso mano S.	III	a.	—	V	VI	40 E	

CURA CONSERVATRICE

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Note
1	1922	Z. F.	m.	71	Fronte	III	l.	—	V	VI	
2	»	F. A.	m.	14	Guancia D.	II	a.	Gravi	VI	VII	
3	»	V. I.	f.	18	Guancia S.	VI	—	—	—	VIII	
4	»	P. L.	·ui	21	Mento	III	l.	—	IV	V	
5	»	M. P.	m.	14	Sopraioidea	V	m.	—	VI	VI	
6	»	A. M.	m.	24	Sottoioidea	III	m.	—	VI	VII	
7	»	B. V.	m.	90	Interscap.-vertebrale D.	IV	m.	—	VI	VI	
8	»	N. E.	f.	6	Spalla D.	II	—	—	—	V	
9	»	B. M.	f.	20	Pollice D.	VII	—	—	—	—	
10	1923	M. D.	f.	9	Palpebra inf. D	IV	l.	—	V	VI	
11	»	P. M.	f.	25	Palpebra inf. D	V	l.	Gravi	VIII	VIII	Ed. maligno
12	»	P. F.	m.	25	Temporale S.	IV	a.	—	VIII	VIII	
13	»	L. L.	m.	60	Zigomo D.	VI	l.	—	VII	VII	
14	»	C. R.	f.	5	Zigomo D.	II	—	—	—	IV	
15	»	F. G.	f.	32	Guancia D.	III	—	—	—	VI	
16	»	T. L.	m.	42	Guancia D.	VIII	—	—	—	IX	
17	»	Z. S.	m.	19	Guancia D.	IV	m.	—	V	VI	
18	»	F. G.	m.	4	Guancia D.	V	a.	Gravi	VI	VII	
19	»	C. I.	f.	9	Labbro sup.	VI	m.	—	VII	VIII	
20	»	B. G.	m.	16	Labbro sup.	V	a.	Gravi	VII	VIII	
21	»	D. G.	m.	45	Labbro sup.	V	a.	Gravi	VII	VIII	
22	»	B. G.	f.	8	Labbro inf.	V	—	—	—	VI	
23	»	G. P.	m.	7	Mento	IV	l.	—	—	VI	
24	»	G. N.	m.	33	Mento	IV	—	—	—	—	
25	»	B. L.	f.	31	Mento	III	—	—	—	—	
26	»	V. G.	m.	16	Mento	V	—	—	—	—	
27	»	G. L.	m.	51	Sopraioidea	VII	—	—	—	—	
28	»	S. P.	m.	12	Sopraioidea	II	a.	—	V	VI	
29	»	F. V.	m.	2	Sopraioidea	III	m.	Gravi	V	V	
30	»	C. A.	m.	38	Sopraioidea	IV	m.	—	VI	VI	
31	»	Z. A.	f.	17	Sottoioidea	V	a.	Gravi	VII	VII	
32	»	B. L.	m.	62	Sopraclavic. D.	I	—	—	—	—	Eresipela
33	»	A. V.	m.	20	Spalla D.	II	a.	—	V	V	

Segue CURA CONSERVATRICE

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Note
34	1923	B. C.	f.	39	Spalla S.	IV	m.	—	V	VI	
35	»	G. C.	m.	1	Spalla D.	III	m.	—	V	VII	
36	»	M. L.	m.	34	Avambraccio S	IV	—	—	—	—	
37	»	E. T.	f.	18	Avambraccio D	IX	—	—	—	—	
38	»	M. N.	m.	15	Avambraccio D	IV	—	—	—	VI	
39	»	M. A.	m.	30	Avambraccio D	VII	—	—	—	—	
40	»	G. M.	f.	63	Dorso mano D.	XII	—	—	—	—	
41	»	G. G.	m.	50	Dorso mano D.	XII	—	—	—	—	
42	»	B. D.	m.	50	Dorso mano D.	XII	—	—	—	—	
43	»	C. A.	m.	14	5° dito mano D.	V	—	—	—	—	
44	»	P. L.	f.	50	Emitorace D.	IV	l.	—	V	VI	
45	»	M. V.	m.	49	Alluce piede D	III	l.	—	IV	VI	
46	1924	C. A.	m.	15	Palpebra inf. S	III	a.	—	IV	V	
47	»	C. H.	m.	5	Palpebra inf. S	III	l.	—	V	VI	
48	»	C. S.	m.	2	Palpebra inf. S	IX	l.	—	X	XI	
49	»	R. A.	f.	30	Palpebra sup. D	VII	l.	—	VIII	VIII	
50	»	V. F.	m.	15	Zigomo S.	IV	—	—	—	—	
51	»	P. G.	m.	45	Guancia S.	V	l.	—	—	VII	
52	»	C. A.	m.	16	Guancia S.	II	l.	—	IV	V	
53	»	C. S.	m.	31	Guancia D.	VI	—	—	—	—	
54	»	F. G.	m.	25	Guancia D.	V	—	—	—	—	
55	»	G. S.	f.	4	Guancia D.	III	l.	—	IV	V	
56	»	M. A.	m.	72	Mento	IV	l.	—	V	VI	
57	»	D. P.	m.	25	Mento	II	l.	—	III	V	
58	»	B. R.	f.	33	Mento	V	l.	—	VII	VIII	
59	»	S. A.	m.	21	Mento	VI	l.	—	VII	VII	
60	»	O. P.	f.	36	Mento	X	—	—	—	—	
61	»	V. G.	f.	16	Sopraioidea	VII	a.	—	VIII	IX	
62	»	P. N.	f.	5	Latero-cerv. D.	IV	—	—	—	—	
63	»	L. V.	m.	42	Nuca	V	a.	Gravi	VII	VIII	
64	»	C. O.	m.	55	Nuca	V	—	—	—	—	
65	»	V. A.	m.	28	Nuca	V	a.	—	VII	VII	
66	»	A. E.	m.	45	Avambraccio D.	IV	a.	Grav. med.	VI	VII	

Segue CURA CONSERVATRICE

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Note
67	1924	D. A.	f.	31	Avambraccio D.	XI	—	—	—	—	
68	»	V. R.	m.	60	Polso D.	VI	m.	—	VIII	VIII	
69	»	D. A.	f.	45	Polso D.	II	—	—	—	V	
70	»	F. M.	m.	39	Dorso mano D.	V	—	—	—	VIII	
71	»	P. E.	m.	38	Dorso mano D.	V	—	—	—	—	
72	»	D. P.	f.	40	3° dito mano D.	XV	—	—	—	—	
73	1925	P. A.	f.	57	Fronte	V	m.	Grav. med.	VIII	VIII	
74	»	C. T.	m.	30	Fronte	IV	a.	Grav. med.	VI	VII	
75	»	L. M.	f.	34	Sopraciglio S.	IV	l.	—	V	VI	
76	»	D. Z.	m.	35	Palpebra inf. D.	III	a.	Grav. med.	IV	VI	
77	»	C. S.	m.	37	Palpebra inf. D.	VIII	—	—	—	X	
78	»	G. G.	m.	26	Palpebra sup. S.	II	m.	—	IV	VI	
79	»	M. A.	m.	5[illegible]	Palpebra inf. D.	III	a.	Gravi	VI	VII	
80	»	P. L.	f.	59	Guancia S.	III	a.	Grav. med.	VI	VII	
81	»	P. L.	f.	59	Guancia S.	V	—	—	—	—	
82	»	C. R.	m.	44	Labbro inf.	III	a.	—	V	V	
83	»	D. R.	f.	21	Sopraioidea	III	a.	Gravi	V	VI	
84	»	T. A.	m.	43	Latero-cerv. S.	VI	a.	—	VII	VII	
85	»	D. A.	f.	45	Latero-cerv. S.	VI	a.	—	VII	VII	
86	»	D. G.	m.	33	Latero-cerv. D.	IV	—	—	—	—	
87	»	C. L.	m.	31	Latero-cerv. S.	V	l.	—	VI	VII	
88	1924	L. T.	m.	55	Braccio D.	IV	a.	Gravi	VIII	VIII	
89	»	L. M.	m.	30	Avambraccio D.	IV	m.	Grav. med.	VI	VII	
90	»	S. O.	m.	57	Avambraccio D.	IV	—	—	—	—	
91	1925	M. G.	f.	41	Avambraccio D.	IV	l.	—	V	V	
92	»	R. C.	f.	2	Avambraccio D.	III	l.	—	IX	VI	
93	»	T. G.	m.	44	Dorso mano D.	III	a.	—	VII	VIII	
94	»	Q. A.	m.	40	Dorso mano S.	V	l.	—	VII	VII	
95	»	L. M.	m.	31	Dorso mano D.	IV	—	—	—	—	
96	1926	V. L.	m.	4	Fronte	III	l.	—	IV	V	
97	»	M. F.	f.	40	Palpebra sup. S.	VIII	—	—	—	—	
98	»	Z. P.	m.	27	Zigomo D.	IV	l.	Grav. med.	V	VI	
99	»	G. D.	m.	15	Zigomo S.	IV	l.	—	IV	V	

Segue CURA CONSERVATRICE

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Note
100	1926	D. M.	m.	46	Zigomo S.	V	a.	Gravi	VII	VII	
101	»	F. B.	m.	22	Zigomo S.	V	m.	—	VI	VI	
102	»	D. M.	m.	34	Zigomo D.	II	—	—	—	V	
103	»	P. L.	m.	25	Guancia S.	II	a.	Gravi	V	VI	
104	»	M. A.	m.	11	Guancia S.	III	m.	Grav. med.	V	V	
105	»	C. A.	m.	14	Labbro sup.	IV	a.	Gravi	VII	VII	
106	»	P. A.	m.	38	Mento	VIII	—	—	—	IX	
107	»	F. N.	m.	35	Sopraioidea	VIII	—	—	—	—	
108	»	A. G.	f.	26	Sopraioidea	V	l.	—	VI	VII	
109	»	A. N.	m.	63	Avambraccio D.	IV	m.	—	VI	VII	
110	»	C. D.	m.	38	Avambraccio S.	VII	—	—	—	—	
111	»	T. G.	f.	30	Avambraccio D.	III	m.	Grav. med.	V	VI	
112	»	T. R.	m.	36	Avambraccio D.	II	—	—	—	—	
113	»	F. E.	f.	38	Polso D.	IV	—	—	—	—	
114	»	C. C.	f.	58	Dorso mano D.	IV	l.	Grav. med.	V	VI	
115	»	G. G.	f.	49	Dorso mano S.	X	—	—	—	—	
116	»	P. V.	m.	53	Dorso mano D.	VIII	m.	—	X	XI	Glicosurico
117	»	P. L.	f.	3	Base emitor. D.	XII	—	—	—	—	
118	1927	C. G.	m.	22	Fronte	III	—	—	—	—	
119	»	M. E.	f.	43	Palpebra inf. D.	XV	—	—	—	—	
120	»	N. A.	m.	4	Palpebra inf. S.	VI	—	—	—	—	
121	»	F. G.	m.	16	Palpebra inf. S.	II	a.	Gravi	VI	VII	
122	»	P. A.	m.	35	Padigl. or. S.	V	m.	—	VII	VIII	
123	»	R. G.	m.	19	Guancia S.	III	—	—	—	—	
124	»	P. G.	m.	16	Guancia D.	IV	a.	Gravi	VII	VIII	
125	»	D. F.	m.	27	Guancia S.	IV	—	Grav. med.	—	VII	
126	»	R. V.	m.	16	Guancia D.	II	m.	—	IV	IX	
127	»	P. P.	f.	21	Guancia S.	VIII	—	—	—	—	
128	»	M. F.	m.	31	Guancia S.	IV	m.	Grav. med.	VI	VII	
129	»	P. G.	f.	6	Labbro sup.	VII	m.	—	VII	VIII	
130	»	G. P.	m.	19	Labbro sup.	IV	a.	Gravi	VII	VIII	
131	»	G. P.	f.	18	Labbro inf.	V	a.	Grav. med.	VI	VI	
132	»	R. D.	m.	16	Mento	IV	a.	Grav. med.	VI	VIII	

Segue CURA CONSERVATRICE

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Note
133	1927	B. F.	m.	19	Mento	V	—	Grav. med.	—	VII	
134	»	M. G.	m.	22	Mento	IV	—	—	—	VI	
135	»	D. B.	m.	28	Latero-cerv. S.	V	a.	Gravi	VIII	VIII	Ed. maligno
136	»	P. M.	m.	17	Latero-cerv. D.	IV	a.	—	VI	VII	
137	»	M. S.	m.	27	Lat-cerv. S.	III	l.	—	IV	IV	
138	»	O. A.	m.	33	Lat.-cerv. D.	III	m.	Gravi	VI	VII	Ed. maligno
139	»	P. L.	m.	26	Avambraccio D.	III	—	—	—	—	
140	»	V. M.	m.	28	Avambraccio D.	IV	—	—	—	VII	
141	»	R. N.	m.	14	Gamba D.	VIII	—	—	—	—	
142	1928	B. E.	m.	45	Fronte	III	m.	—	V	VI	
143	»	G. P.	m.	38	Palpebra sup. S.	VII	—	—	—	—	
144	»	G. N.	m.	17	Palpebra sup. S.	V	l.	—	VI	VII	
145	»	T. A.	m.	34	Palpebra inf. S.	IV	m.	—	VI	VII	
146	»	G. L.	f.	3	Palpebra inf. D.	V	l.	Gravi	VI	—	Ed. maligno; setticemia
147	»	P. F.	m.	46	Palpebra inf. D.	III	a.	Grav. med.	V	VI	
148	»	S. F.	m.	46	Zigomo S.	II	a.	Grav. med.	V	VII	
149	»	R. C.	f.	10	Zigomo S.	III	a.	Gravi	VI	VII	
150	»	V. M.	f.	71	Guancia D.	V	—	—	—	—	
151	»	M. A.	m.	22	Guancia S.	III	—	—	—	V	
152	»	R. V.	f.	50	Guancia S.	V	a.	Grav. med.	VII	VIII	
153	»	R. M.	f.	18	Labbro inf.	IV	a.	—	VI	VIII	
154	»	D. L.	m.	9	Mento	III	l.	—	IV	IV	
155	»	B. A.	m.	15	Mento	III	m.	—	V	VI	
156	»	D. A.	m.	8	Mento	III	a.	Grav. med.	VI	VI	
157	»	L. U.	f.	4	Mento	II	—	—	—	—	
158	»	V. B.	m.	16	Guancia D.	II	a.	Grav. med.	V	VII	
159	»	M. G.	m.	32	Avambraccio S.	III	m.	—	IV	IV	
160	»	C. L.	m.	18	Sopraioidea	III	—	—	—	—	
161	»	A. G.	f.	37	Lat-cerv. S.	IV	a.	—	VI	VII	
162	»	M. S.	m.	39	Lat.-cerv. D.	III	a.	Gravi	V	VI	
163	»	R. G.	m.	22	Lat.-cerv. D.	II	—	—	—	—	
164	»	C. G.	m.	28	Braccio D.	III	a.	Gravi	VI	VIII	
165	»	F. E.	m.	1	Gomito D.	V	—	—	V	—	Setticemia
166	»	G. E.	m.	48	Avambraccio S.	III	a.	Gravi	VI	VII	

Segue CURA CONSERVATRICE

Num. d'ordine	Anno	Nome	Sesso	Età	Localizzazione	Giorno di ingresso	Febbre	Fenomeni generali	Caduta della febbre	Inizio del regresso dell'edema	Note
167	1928	D. L.	m.	29	Avambraccio S.	V	a.	—	VII	VII	
168	»	D. M.	m.	39	Polso D.	V	a.	Grav. med.	VI	VII	
169	»	D. C.	m.	44	Dorso mano S.	III	m.	—	V	V	
170	»	B. M.	m.	48	Dorso mano S.	X	—	—	—	—	
171	1929	B. N.	[illegible]	11	Fronte	III	m.	Grav. med.	V	VI	
172	»	P. A.	m.	41	Palpebra inf. S.	IV	m.	Grav. med.	VII	VII	
173	»	P. T.	f.	8	Palpebra inf. D.	VI	m.	—	VII	VII	
174	»	C. P.	m.	16	Palpebra inf. D.	III	m.	Gravi	IV	VII	
175	»	S. M.	m.	50	Palpebra inf. S.	X	—	—	—	—	
176	»	F. R.	m.	39	Palpebra inf. D.	IV	m.	Grav. med.	VI	VI	
177	»	A. R.	f.	80	Palpebra inf. D.	III	m.	Gravi	VI	VIII	
178	»	R. E.	f.	12	Palpebra inf. S.	III	a.	Gravi	VII	VII	
179	»	D. S.	m.	35	Temporale S.	VII	m.	—	VII	VIII	
180	»	D. G.	m.	58	Parotidea D.	IV	a.	Gravi	VII	VIII	
181	»	D. T.	m.	5	Parotidea D.	V	a.	—	VII	VII	
182	»	C. D.	m.	16	Guancia D.	IV	m.	—	VI	VII	
183	»	M. P.	m.	14	Mento	V	m.	—	VII	VII	
184	»	S. C.	f.	15	Mento	IV	—	—	—	VI	
185	»	L. A.	f.	37	Sopraioidea	IV	—	—	—	—	
186	»	F. D.	m.	65	Sopraioidea	VI	m.	Gravi	VII	—	Setticemia
187	»	N. M.	m.	33	Latero-cerv. D.	IV	a.	Gravi	VI	VII	
188	»	R. E.	m.	40	Latero-cerv. S.	II	a.	—	VII	VIII	
189	»	T. B.	m.	27	Latero-cerv. D.	V	m.	—	VI	VII	
190	»	F. M.	m.	40	Avambraccio S.	VII	—	—	—	—	
191	»	C. G.	m.	15	Latero-cerv. D.	V	—	—	—	—	
192	»	D. L.	m.	39	Avambraccio D.	IV	a.	Gravi	VII	VIII	
193	»	G. D.	m.	29	Avambraccio S.	III	m.	—	V	VI	
194	»	M. N.	m.	36	Avambraccio S.	III	—	—	—	—	
195	»	P. D.	m.	62	Dorso mano D.	VIII	—	—	—	—	
196	»	V. A.	m.	54	Dorso mano S.	VI	—	—	—	—	
197	»	C. I.	f.	40	4° dito mano D.	III	—	—	—	VI	
198	»	S. A.	f.	40	Leg. lomb. S.	VIII	—	—	—	—	
199	»	M. G.	f.	26	Coscia S.	II	m.	—	IV	V	
200	1922	P. V.	f.	70	Decesso 2 ore dopo l'ingresso in Ospedale						Setticemia

Quattro casi che non riferiamo essendo stati trattati con altre terapie diverse.

BIBLIOGRAFIA.

GERLACH. *Zur Frage der Wirksamkeit von normalen Serum bei dem Milzbrandinfection.* Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Or., Bd. LXXXIV, 1920.

VACCAREZZA, INDA, POSSE. *Tratamiento del carbunclo humano.* Semaña Médica, 22-23-24-25-26, 1922.

L. CHEINISSE. *Le traitement du charbon humain.* Presse Médicale, n. 98, 1922.

ZEHET-MAYER H. *Ueber die Wirksamkeit des normalen Rinderserums bei des Milzbrand-infection.* Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Or., Bd. LXXXIX, 1922.

BALTEANO. *L'infection charbonneuse et l'immunité anticharbonneuse chez le lapin et le cobaye.* Annales de l'Institut Pasteur, n 11, 1922.

PERRIN. *Dix nouveaux cas de charbon; efficacité du sérum A. C.* Journal de Physiologie et Path. comparée, n. 3, 1922.

CINTI R. *Sieroterapia della pustola carbonchiosa.* Policlinico, Sez. Prat., n. 1, 1922.

SUKUJASU OKUDA. *Ueber aktive Milzbrandimmunisierung.* Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Or. Band. XC, 1923.

SHIGERU TADA. *Ist die Milzbrandimmunität an des Hautorgane gebunden?* Ibidem. Bd. XCI, 1923.

MONCALVI. *Sull'edema da carbonchio.* Società Lombarda di Scienze mediche e biologiche, seduta 2-16 febbraio 1923.

SANTEE. *Anthrax and his treatment.* Annals of Surgery, 1923, n. 78.

D. PRATT. *Tratamiento del carbunclo.* Anales de la Faculdad de Medicina de Montevideo, 1923.

PERRIN et CHEZE. *Nouveaux cas de charbon.* Journal de Phys. et Path. Gén., t. 21, 1923.

METZULESCU. *Le traitement du charbon par doses massives de sérum A. C., voie intraveineuse.* Bull. et mém. de la Soc. Médic. des hôpitaux de Bucarest, t. IV, 1924.

TAKIMA MATSUMOTO. *Versuche über Herstellung u. Wirkung antiaggressiven Milzbrandserums.* Zeitschr. f. Immunitäts, f. I, Orig. XL, 1924.

CONFORTI. *La sieroterapia della pustola maligna* Policlinico, Se.z Prat., n. 2, 1922.

MONTELEONE. *La terapia della pustola carbonchiosa.* Ibid., 48, 1921.

JACOBSOHN. *Investigations of sixtyone cases of human anthrax.* Mo. Bull. Dep. of Health City, N. Y., 1924.

BOBIN M. Soc. fr. de dermatologie et siphylographie; Presse Méd., n. 2, 1924.

J. C. REGAN. The American Journal of the Medic. Sciences, t. CLXVII, n. 2, 1924; Presse Méd., 1924.

BRYNTSCHAK. Wiener Klin. Woch., n 9, 1925.

MARTINICO G. Gazzetta Osp. e Cliniche, n. 12, 1926.

SOBOLOTNYI. *Zur Seroterapie des Milzbrands.* Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Or., Bd. IC, 1926.

DESTEFANO, VACCAREZZA. *Tratamiento del carbunclo humano. Resultatos comparativos de diversos tratamientos.* La Semana Médica, n. 4, 1926.

BOGGAN RH. *Four Cases of anthrax traited mit Sclavo's Serum.* Lancet, I, 1927.

PARIS. *Pustule maligne avec septicémie charbonneuse guérie par la sérothérapie.* Presse médicale, n. 59, 1929.

J. GATE, G. CHARLEUK, P. GAY. *A propos de 12 cas de charbon humain.* Presse méd., n. 19, 1930.

FRIDEHEIM. *Sur l'action du sérum normal de cheval dans le charbon expérimental de cobaye.* C. R. Soc. Biol., n. 22, 1927.

II.

La colesterina del sangue e l'accesso epilettico.

Ricerche di Pietro Albertoni e Giuseppe Borgatti (Bologna).

Sull'importanza della colesterina nella patogenesi dell'accesso epilettico fu richiamata l'attenzione di uno strenuo difensore della dottrina umorale, il De Crinis (1). Egli ha esaminato in alcuni epilettici il contenuto in colesterina del siero del sangue, col metodo di Autenrieth e Funk, ed ha trovato che in generale esso non è costante, ma presenta forti oscillazioni, le quali però hanno un tipo regolare. Il contenuto in colesterina aumenta sempre prima dell'accesso, e raggiunge il massimo durante l'accesso, per poi diminuire e tornare alla norma. Così, ad esempio, nel caso 5 della tabella I, si aveva nei giorni precedenti l'accesso gr. 0,13 % di colesterina e tre ore prima dell'accesso gr. 0,21; due ore dopo gr. 0,12 e durante l'accesso gr. 0,23 %. De Crinis attribuisce l'aumento di colesterina nel siero a modificazioni patologiche dei lipoidi.

Secondo Pighini (2), il liquido cerebro-spinale normale non contiene colesterina, ne contiene bensì nell'epilessia (in 15 casi su 22), specialmente nel periodo di maggior intensità degli accessi. Venne da lui trovata anche nella paralisi progressiva e nella demenza precoce e deriverebbe dai processi di distruzione parziale della corteccia cerebrale.

Dopo De Crinis, Pezzali (3) ha trovato invece che la colesterina diminuisce in modo evidente durante l'accesso, poi si ha un lieve aumento. Popea e Vicol (4) hanno richiamato l'attenzione sull'associazione di un tasso basso della colesterina del sangue durante e dopo l'attacco, con la scomparsa del lipoide nella corteccia delle surrenali; invece secondo Dolken gli accessi epilettici dipendono da un disturbo del ricambio proteico e da accresciuta disassimilazione delle cellule cerebrali.

Molti studiosi si sono occupati in questi ultimi anni dell'argomento facendo accurate ricerche sugli epilettici negli Ospedali speciali di Londra. Robinson, Brain, Kay in numerose osservazioni hanno veduto che il tasso della colesterina del sangue è negli epilettici più basso che nei controlli; la discesa precede gli accessi e si mantiene anche dopo, come si vede dal seguente quadro:

Colesterina in milligr. per 100 cc.

	Casi	Sangue in toto	Plasma
Normali	71	173	167
Epilettici entro le 24 ore dall'accesso	45	147	135
Epilettici più di 24 ore dall'accesso	79	166	155

Gli autori escludono che la differenza si possa attribuire alle convulsioni, all'esercizio muscolare, perchè in giovani studenti l'esercizio muscolare determinava appena una passeggera diminuzione della colesterina, e

concludono che lo stato epilettico si accompagna a notevole depressione della colesterina del sangue, senza volere tuttavia stabilire un rapporto fra questo fatto e l'attacco epilettico. Essi pensano piuttosto ad un'alterazione del ricambio, a difetto delle funzioni epatiche in accordo colle osservazioni di Meyerson, di Thom e di altri.

Agli stessi risultati e alle stesse conclusioni sono giunti Gosden, Fox e Brain (6) in un accurato lavoro, pubblicato l'anno scorso, usufruendo dell'Ospedale per epilettici e paralitici di Londra. Col metodo di Bloor, impiegando 1 cmc. di plasma, in tre separate determinazioni hanno ottenuto risultati concordanti con differenze del 3 %. In un uomo normale di 44 anni hanno trovato le cifre di 0,238 e 0,247; in una donna normale di 34 anni 0,208-0,210; nella sclerosi disseminata 0,178-0,208. In 32 epilettici gravi, cronici, degenti nello Spedale e curati con dosi elevate di bromuro, di luminale, furono registrate cifre basse di colesterina. Così nella serie di malati nei quali gli accessi si verificarono durante il periodo di osservazione si hanno, per esempio, cifre di colesterina di gr. 0,132; 0,104; 0,061; 0,036.

Onorato e Killian (7) hanno criticato i risultati di Robinson, Brain e Kay, sostenendo che le variazioni della colesterina del sangue nello stato normale, durante il giorno, sono maggiori di quelle fra stato normale e stato epilettico. E Goodal (8) in sei epilettici ha eseguito tre determinazioni della colesterina nel periodo preaccessionale e in quello dell'accesso, ed ha trovato il valore più basso nella fase preaccessionale, senza differenza marcata rispetto a quella parossistica.

Queste esperienze non sono concordi. De Crinis ha trovato sempre un aumento prima dell'accesso e durante l'accesso, una diminuzione dopo di esso; Robinson, Gosden, Fox, Brain una diminuzione dopo l'accesso; Onorato, Killian, Goodal nessuna differenza marcata e conclusiva.

Le esperienze hanno in genere il grande pregio di essere state eseguite in uomini epilettici cronici; ma presentano due difetti fondamentali: che la massima parte, come quelle di Robinson, sono state fatte anche molte ore dopo l'accesso e tutte non tengono conto del periodo di tempo in cui la colesterina si mantiene in stato di equilibrio nel sangue. Non si tiene conto della grande capacità che ha il sangue di mantenere la propria composizione in certi dati limiti, per cui una sostanza iniettata nel sangue anche in grosse quantità, per es. lo zucchero, scompare rapidamente fino a ristabilirsi bentosto la composizione normale. Ora questa capacità non apparisce lesa negli epilettici; anzi si dovrebbe ritenere conservata, giacchè Robinson (*The Lancet*, 14 settembre 1929) trova che la digestione e i regimi varii sono senza azione alcuna sul tasso della colesterina, la quale rimane a un livello notevolmente costante nello stesso individuo. E Stirpe (9) recentemente ha veduto che la somministrazione di gr. 1-2 di colesterina sotto forma di uova e per vari giorni, non determinava differenze sensibili di contenuto in colesterina nel siero dell'uomo. Le modificazioni in colesterina appaiono sempre minori e meno rilevabili, quanto maggior tempo passa dall'accesso. Ma un difetto più importante presentano quasi tutte le ricerche finora eseguite, perchè riguardano pazienti da lungo tempo in cura, ai quali venivano sommi-

nistrate grosse dosi di medicamenti, bromuri e luminale, senza determinare l'influenza che detti medicamenti potrebbero esercitare sul ricambio della colesterina.

Esperienze colla canfora.

Noi quindi ci siamo proposti di esaminare la questione eliminando i predetti difetti, servendoci di una sostanza, la *canfora*, la quale iniettata sotto la pelle nel cane, in soluzione oleosa, può, a dose adatta, produrre tutta la sindrome epilettica, convulsioni, delirio, agitazione maniaca, allucinazioni, per cui è possibile esaminare il sangue a volontà, prima, durante e dopo l'accesso singolo o ripetuto, senza intervento di altri elementi. L'azione epilettogena della canfora è ben nota e non ha certo bisogno di ulteriori illustrazioni. Anche la canfora bromata ha dato convulsioni epilettiformi nell'uomo (*).

Le esperienze sono state praticate nel cane, dosando la colesterina del sangue secondo Autenrieth e Funck e usando 2 cmc. di sangue cavato dalla vena giugulare esterna.

In un cane maschio volpino, di Kg. 8,800, tenuto a pane e carne, si è trovato in stato normale, a digiuno, gr. 0,172 % di colesterina e dopo l'iniezione di canfora (gr. 2,2-2,8) ripetuta nei giorni 24 marzo, 2 aprile, 4 aprile, 8 aprile, si ebbero forti accessi epilettici; dopo l'ultimo dei quali, a cui seguì la morte, il sangue conteneva gr. 0,184 % di colesterina. Peso corporeo a fine esperienza Kg. 7,900.

Cane maschio, pastore bastardo, di Kg. 14,400. Il 17 maggio mattina, a digiuno, si prelevano dalla giugulare esterna destra cc. 2 di sangue e vi si dosa la colesterina secondo Autenrieth e Funck; si trova il tasso di gr. 0,132 %. Il 19 maggio, alle ore 7,30, si iniettano nella coscia destra cc. 15 di olio canforato al 20 %. Dopo 5 minuti si hanno le prime manifestazioni epilettiche consistenti in scosse generalizzate che vanno facendosi sempre più frequenti, finchè alle 7,40 si ha un lungo accesso epilettico con perdita di feci e urine e bava alla bocca; immediatamente ne segue un secondo più breve, indi violenta agitazione. Altri accessi si provocano nei giorni seguenti con iniezioni di 3-5 gr. di canfora, e il 2 giugno, alle 6,37 si inietta l'olio canforato: alle 6,43 scoppia un forte e prolungato accesso epilettico, che si ripete alle 6,45 e così successivamente, con intervalli di minuti, si hanno altri cinque accessi; alle 8,17, dopo l'accesso, si prelevano dalla giugulare esterna sinistra cc. 2 di sangue, nel quale si trovano gr. 0,166 % di colesterina.

In un altro cane di Kg. 10,100, il sangue della giugulare, preso a digiuno alle ore 8,35 del 17 maggio 1930, conteneva gr. 0,118 % di colesterina, e dopo una serie di accessi provocati nei giorni successivi iniettando da due a tre grammi di canfora sciolta nell'olio, il 29 maggio, subito dopo un grave accesso, nel sangue raccolto dalla giugulare si è trovato gr. 0,186 % di colesterina.

Esperienze di controllo in cani normali, tenuti nelle stesse condizioni di cibo e di ambiente, hanno dato per un cane di kgr. 3,200, il 21 marzo gr. 0,160 % di colesterina, e il 12 aprile (peso kgr. 3,900) gr. 0,156 % di colesterina. In un altro cane di kgr. 4,400, si ebbero gr. 0,158 % il 17 maggio e gr. 0,160 % di colesterina il 6 giugno 1930.

(*) *Compendio di Farmacologia* di Schmiedeberg. Trad. di P. Albertoni, Loescher, 1885, pag. 46

Si può obiettare che nelle esperienze entri in gioco l'azione della canfora per sè stessa, indipendentemente dall'accesso epilettico e per questo abbiamo eseguito nel cane alcune esperienze colla canfora somministrata a dosi rifratte. Così facendo, in una giovane cagna di kgr. 7.400 abbiamo trovato nel sangue della giugulare preso a digiuno, gr. 0,186 di colesterina, e dopo aver iniettato per quattro giorni di seguito e giornalmente gr. 0,20-0,40 di canfora, abbiamo notato che la colesterina del sangue era di gr. 0,180 %. In altra cagna, egualmente trattata con piccole dosi di canfora, da 20 a 40 centigr., dosi nient'affatto epilettogene, e dopo quattro giorni nei quali le erano stati iniettati completamente gr. 1,58 di canfora, il sangue della giugulare conteneva gr. 0,124 % di colesterina, in confronto a gr. 0,112 % di prima delle iniezioni.

Riassumiamo in un quadro i risultati ottenuti con la canfora prima e subito dopo l'accesso epilettico, nei cani normali di controllo, e in quelli trattati con piccole dosi medicamentose di canfora.

		Colesterina	Differenza
1° Cane:	Prima dell'accesso	gr. 0,172 %	
	Subito dopo l'accesso	» 0,184 %	+ 0,012
2° Cane:	Prima dell'accesso	gr. 0,124 %	
	Subito dopo l'accesso	» 0,138 %	+ 0,014
3° Cane:	Prima dell'accesso	gr. 0,132 %	
	Subito dopo l'accesso	» 0,166 %	+ 0,034
4° Cane:	Prima dell'accesso	gr. 0,118 %	
	Subito dopo l'accesso	» 0,186 %	+ 0,068
5° Cane:	Prima dell'accesso	gr. 0,158 %	
	Subito dopo l'accesso	» 0,210 %	+ 0,052
6° Cane:	Prima dell'accesso	gr. 0,146 %	
	Subito dopo l'accesso	» 0,166 %	+ 0,020
7° Cane:	Il 21 marzo	gr. 0,160 %	
(controllo)	Il 12 aprile	» 0,156 %	— 0,004
8° Cane:	Il 17 maggio	gr. 0,158 %	
(controllo)	Il 6 giugno	» 0,160 %	+ 0,002
9° Cane:	Prima: piccole dosi canfora	gr. 0,186 %	
	Dopo: » » »	» 0,180 %	— 0,006
10° Cane:	Prima: piccole dosi canfora	gr. 0,112 %	
	Dopo: » » »	» 0,124 %	+ 0,012

Risulta da questo quadro: 1) che subito dopo gli accessi epilettici si ha un leggero aumento della colesterina del sangue da 0,012 a 0,068; 2) che dopo piccole dosi di canfora, le quali non danno accessi, la differenza è nulla o lievissima, cioè da 0,006 in meno a 0,012 in più; 3) che nei cani normali si trovano quantità abbastanza variabili di colesterina, ed anche superiori a quelle che si trovano dopo l'accesso epilettico; però nello stesso animale le oscillazioni di solito sono lievissime. Confermiamo inoltre che la canfora, iniettata nei tessuti, viene rapidamente assorbita per integro; invece l'olio resta nei tessuti, dove si trova ancor quasi tutto dopo due e più giorni.

ESPERIENZE COLL'ECCITAZIONE ELETTRICA DELLA CORTECCIA CEREBRALE.

Abbiamo eseguito esperienze provocando l'accesso epilettico nel cane mediante l'eccitazione della corteccia cerebrale nella zona rolandica.

Dopo avere scoperto il cervello nella detta zona e tutto disposto per l'esperienza, si prendeva un saggio di sangue dalla giugulare per l'analisi. Poi si procedeva all'eccitazione della zona crociata con slitta di Du Bois-Raymond e, determinati uno o più accessi epilettici completi e caratteristici, quali si ottengono nella massima parte dei casi nel cane (10), si cavava ancora sangue dalla giugulare e si procedeva alla determinazione della colesterina. In queste esperienze il determinismo sperimentale riesce più netto e nell'esperimento entra quale fattore nuovo solo l'accesso epilettico.

Riassumiamo alcune esperienze:

17 dicembre 1930. — Cane di Kg. 9,100. Due accessi completi e caratteristici provocati rispettivamente il primo alle 16,22, il secondo alle 16,38.

Colesterina del sangue:

Prima degli accessi	gr. 0,128 %
Dopo gli accessi	» 0,138 %

Il secondo saggio di sangue è stato preso 25 minuti dopo la fine del secondo accesso.

19 dicembre 1930. — Cane di Kg. 8,200. Un accesso epilettico completo e due caratteristici completi, provocati alle ore 16,47, 16,52, 16,57.

Colesterina del sangue:

Prima degli accessi	gr. 0,165 %
Subito dopo il terzo accesso	» 0,187 %

22 gennaio 1931. — Cane maschio bastardo di Kg. 9,500. Si scopre, mediante trapanazione del cranio, la zona epilettogena di destra. Ore 16,20: si estraggono dalla vena giugulare esterna destra gr. 1,95 di sangue e si trovano gr. 0,188 % di colesterina. Ore 16,26: eccitazione elettrica della zona rolandica; prontissimo accesso epilettico caratteristico che dura fino alle ore 16,27. Ore 16,30: nuova eccitazione e nuovo accesso epilettico che dura fino alle ore 16,34. Un minuto dopo, cioè alle ore 16,35, si prende un nuovo saggio di sangue che contiene gr. 0,202 % di colesterina. Alle ore 17 il cane è sollevato, quieto; un nuovo saggio di sangue della giugulare contiene gr. 0,193 % di colesterina. Riassumendo:

Colesterina del sangue:

Prima degli accessi	gr. 0,188 %
Subito dopo il secondo accesso	» 0,202 %
26 minuti dopo il secondo accesso	» 0,193 %

In tutte le esperienze fatte coll'eccitazione elettrica della corteccia, dopo l'accesso epilettico si è trovato adunque un aumento della colesterina, e cioè di gr. 0,010; gr. 0,022; gr. 0,014.

CONCLUSIONI.

Le nostre esperienze con la canfora e con l'eccitazione elettrica della corteccia cerebrale dimostrano un lieve aumento della colesterina del sangue durante e subito dopo l'accesso epilettico e parlano piuttosto in favore della tesi di De Crinis. Ma noi non intendiamo attribuire a questo fatto valore patogenetico; lo consideriamo piuttosto quale conseguenza od effetto di

processi di disintegrazione che avvengono nel cervello, di cui la colesterina è un prodotto. Probabilmente un prodotto di consumo e di disintegrazione dei lipoidi della corteccia cerebrale, e sotto questo punto di vista la determinazione della colesterina ha importanza e significato. In appoggio, ricordiamo che Mitolo (11) ha in questi giorni veduto come nel preparato Baglioni di *Bufo vulgaris* una stimolazione chimica abnorme dei centri per opera della stricnina, induca un aumento dell'eliminazione della colesterina; la quale al contrario è assai ridotta durante la narcosi da alcool etilico. E Lawaczeck (12), in casi pronunziati di beri-beri da avitaminosi nel colombo ha trovato un forte aumento della colesterina nei muscoli dello scheletro e nel sangue.

RIASSUNTO.

Le nostre esperienze con la canfora e con l'eccitazione elettrica della corteccia cerebrale dimostrano un lieve aumento della colesterina del sangue durante e subito dopo l'accesso epilettico: ma non intendiamo attribuire a questo fatto valore patogenetico.

BIBLIOGRAFIA.

(1) De Crinis Max. *Die Beteiligung der humoralen Lebensvorgange des menschlichen Organismus am epileptischen Anfall.* Berlin, J. Springer, 1920. — Contiene anche una ricca letteratura sull'argomento. — Vedi anche: M. De Crinis. *Die Lipoide und ihre Bedeutung für das Zentralnervensystem.* Berlin, J. Springer, 1920.

(2) Pighini G. *Sur le contenu en cholestérine du liquide céphalo-rachidien dans quelques maladies mentales (paralysie progressive, épilepsie, démence précoce).* Arch. It. de Biologie, t. LIII, 1920, pag. 297.

(3) Pezzali G. *Ricerche sul contenuto del sangue in azoto residuo, cloruri, colesterina, ecc. nell'epilessia.* Riforma Medica, a. 39, pag. 433, 1923.

(4) Popea A. e Vicol A. *Les variations de la cholestérinémie durant l'accès épileptique.* Compt. rend. Soc. de Biol., 1925, pag. 747.

(5) Robinson S. H. G., Brain W. R. and Kay H. D. *The blood cholesterol with the occurence of fits in epileptis.* The Lancet, 1927, II, pag. 325.

(6) Gosden, Fox, Brain. *The cholesterol of the blood plasma in epilepsy.* Ibid., 1929, vol. II, pag. 12.

(7) Onorato M., Killian J. A. Brain, 1927, I, pag. 581.

(8) Goodall E. The Lancet, 1929, I, pag. 384.

(9) Stirpe G. *Sulle variazioni del tasso colesterinico nell'uomo nel regime alimentare ipercolesterinemizzante.* Policlinico, Sezione Medica, 1930, n. 45, pag. 1625.

(10) Albertoni P. *Influenza del cervello nella produzione dell'epilessia.* Arch. It. per le Malattie nervose, Milano, 1876 e Centralblatt f. Med. Wissen., 1877. — Vedi anche: *Contributo alla patogenesi dell'epilessia.* Annali Universali di Medicina, 1879, e Moleschott's Untersuchungen z. Naturlehre, Bd. XII, H. 5.

(11) Mitolo M. *Il ricambio materiale del sistema nervoso centrale. III. La eliminazione della colesterina totale.* Rendiconti dei Lincei, 1930, vol. XII, pag. 532.

(12) Lawaczeck Heinz. *Ueber das Verhalten des Cholesterins bei der Tauben-Beriberi* Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 125, p. 229.

III.

POLICLINICO UMBERTO I IN ROMA - IV PADIGLIONE diretto dal prof. GALLI.

I fenomeni psico-motori e psico-sensitivi nel parkinson post-encefalitico

per il dott. MARIO TRIPODI, Aiuto.

Tra le manifestazioni tardive e più frequenti dell'encefalite epidemica, un gruppo di fenomeni si distacca che per la sua oscura interpretazione ha formato oggetto di ipotesi contraddittorie. Sono i cosidetti fenomeni psicomotori definiti nella letteratura con nomi differenti, a seconda che l'attenzione degli osservatori si è fermata a considerare più il fattore psichico o motorio della complessa sindrome morbosa. Così che si parla indifferentemente di rigidità parkinsoniana, di rigidità figée, di bradikinesie encefalitiche, di catatonia, di catalessia, di viscosità muscolare o di viscosità dell'attività volontaria. Si parla anche « di condannati al movimento volontario a perpetuità » (Hesnard). Una terminologia sì ricca va ricercata nella tendenza, a seconda degli autori, a far prevalere nel complesso « psico-motore » i fenomeni di ordine neuro-muscolare oppure i fenomeni psichici.

I neurologi, naturalmente, partigiani piuttosto della « rigidità-parkinsoniana » sono generalmente di accordo nel considerare le bradikinesie come un fenomeno muscolare, funzione di rigidità (Charcot) o altrimenti di ipertonia muscolare, risultante dall'alterazione anatomica distruttiva della regione peduncolo-striata, mentre i psichiatri, al contrario, le interpretano come manifestazioni motorie di origine psichica, dovute a un *deficit* degli automatismi complessi di abitudine corretti, in certa misura, da una volontà pur essa indebolita.

L'ipertonia sarebbe in altri termini, per i neurologi, il fenomeno essenziale e primitivo, ipertonia che succedendo alla lesione encefalica comanderebbe secondariamente la bradikinesia. Per i psichiatri invece, la perdita della facoltà di agire in maniera automatica, rimanendo conservata la funzione motrice volontaria, sarebbe il fatto primitivo. Secondariamente, a causa dell'intervento ognora necessario di uno sforzo a carattere volitivo, verrebbe gradatamente a costituirsi la ripugnanza assoluta ad ogni attività, ripugnanza che spiegherebbe tutti i fenomeni muscolari e psichici delle bradikinesie.

La somiglianza molto stretta tra le sindromi bradikinesiche post-encefalitiche, il parkinson vero e la cerebrosclerosi (malattia di Grasset), ha indotto d'altra parte i patologi a stabilire una identità sostanziale tra lo stupore rigido dei postencefalitici e le turbe del tono muscolare dei parkinsoniani veri.

In fatto, sia che si tratti di m di Parkinson, di cerebrosclerosi o di encefalite le lesioni anatomiche hanno press'a poco identica localizzazione con uguali caratteri istologici. Esse sono distruttive, insulari e non sistematizzate. La loro ripartizione è però profondamente irregolare e se le lesioni prediligono i corpi striati e più specialmente il « pallidum » da una parte e il « locus niger » dall'altra, pure nessuna zona dell'encefalo o del mesencefalo è risparmiata, tanto da poter parlare di lesioni assolutamente elettive. Ciò che induce alcuni autori (Verger, Hesnard, Cruchet) a interpretare le bradikinesie come un *deficit* primario di una funzione molto generale del cervello, funzione complessa dalla quale dipenderebbero i movimenti di abitudine, che nell'individuo sono il risultato dell'educazione e che nella vita abituale rendono facili ed armoniosi i movimenti elementari, realizzando, da un punto di vista filosofico ma che ha pure il suo valore positivo, un'economia di tempo e di forza. L'ipertonia muscolare che negli encefalitici, nei lacunari e nei parkinsoniani va quasi sempre associata alla bradikinesia, ma che si differenzia per molti caratteri dalla ipertonia degli emiplegici sopratutto e da quella della malattia di Wilson e dalla rigidità decerebrata sarebbe un fenomeno secondario alla bradikinesia e dovuto probabilmente all'esagerazione dei cosidetti riflessi di postura, messi in rilievo, per i primi, da Foix e Thévénard e che sembrano elementi necessari del movimento automatico. In virtù della legge generale della fisiologia del sistema nervoso, alla liberazione del mesocefalo dai suoi rapporti coi centri superiori, di cui il corpo striato rappresenta la parte più importante, seguirebbe l'esagerazione dei riflessi di postura, dal quale dipenderebbe l'ipertono.

In sostanza, per questi ultimi autori, l'ipertonia, non sempre presente del resto nelle sindromi bradikinesiche, sarebbe secondaria alla bradikinesia e si istituirebbe lentamente per la liberazione dal controllo dei centri delle vie extrapiramidali dei riflessi di automatismo o di postura.

Ciò non vuol dire che i due fenomeni, la bradikinesia e l'ipertono, siano legati da una relazione fisiologica ma semplicemente che, nell'insieme delle lesioni che producono la bradikinesia, ve ne sono alcune che hanno inoltre per effetto di dar origine all'ipertonia, con la differenza inoltre che mentre la bradikinesia, sintomo di *deficit* funzionale, segue alla lesione, l'ipertonia sembra un effetto tardivo dell'evoluzione di detta lesione. Così, press'a poco, come si passa nelle lesioni dei centri superiori delle vie piramidali, nelle quali, all'abolizione della funzione volontaria, segue più tardivamente la contrattura.

A questa concezione si oppongono le idee di altri neurologi, i quali separano nettamente le ipertonie di origine extrapiramidale dalle ipertonie di origine psico-motrice, classificando la rigidità dei postencefalitici tra le ipertonie dei parkinsoniani veri, ammalati affetti da una turba del tono muscolare di origine extrapiramidale, e da cui deriverebbe, in via secondaria, l'attitudine caratteristica di questi ammalati.

H. Claude sopratutto difende, per le bradikinesie post-encefalitiche, la concezione del parkinsonismo, già nelle sue grandi linee tracciate dal Brissaud, e che trova la sua conferma nella reazione miotonica da una parte e dalla modificazione della cronaxia dall'altra, oltre che sulle osservazioni di numerose analogie cliniche.

I fatti anatomici inoltre, mostrano che le lesioni peduncolari circoscritte (Mendel, Bechet, Block e Marinesco), senza alterazione alcuna del resto dell'encefalo, possono riprodurre esattamente la rigidità del tipo parkinsoniano bilaterale o anche unilaterale. Tretiakoff ha pure mostrato l'importanza, in ciò che concerne la rigidità encefalica, delle lesioni degenerative del « locus niger » analoghe, come intensità, alle alterazioni della stessa regione che egli descrisse nella malattia di Parkinson tipica, e che furono poi anche ritrovate da Foix, Marinesco e Anglade.

Data quindi l'analogia dei fatti clinici, elettrologici e anatomici non è possibile non riconoscere la similitudine tra gli stati parkinsoniani e le bradikinesie post-encefalitiche e non assegnar loro una stessa origine extrapiramidale.

Nondimeno, la rassomiglianza tra la rigidità parkinsoniana dei postencefalitici ed alcuni atteggiamenti degli ammalati affetti da catatonia, sia questa espressione di demenza precoce o di psicosi varie, dovute ad isterismo, melanconia, autointossicazioni (Brissand e Lamis, Régis e Lalame, ecc.) ha indotto alcuni autori (Dide, Guiraud e Lafage, Laignel-Lavastine e Logre) ad assimilare al parkinsonismo una parte dei sintomi catatonici.

In verità, per quanto gli atteggiamenti dei catatonici (stereotipie di attitudine) si differenziano agevolmente dalle attitudini dei parkinsoniani, pure, in una serie di casi, e che non sono eccezionali nella pratica, è dato constatare negli encefalitici, accanto a fenomeni di vero parkinsonismo, altri non facilmente classificabili se non tra le turbe di origine puramente psicomotoria o psico-sensitiva. Diciamo pure « psico-sensitiva » in quanto è possibile, come meglio vedremo, assimilare alle turbe psico-motorie alcuni fenomeni di ordine sensitivo, da noi rilevati in un caso di parkinsonismo encefalitico.

Riportiamo, a questo punto, la storia clinica di due nostri infermi encefalitici, nel primo dei quali accanto alla rigidità classica a tipo parkinsoniano esistevano fenomeni « psico-motori », e nel secondo fenomeni che, per analogia, chiameremo « psico-sensitivi ».

Caso I. — B., Indipendente, di anni 24, coniugata.

Nulla di particolare nell'anamnesi famigliare.

A 12 anni, nel 1918, durante la pandemia di « spagnola » fu colpita da influenza di cui guarì in pochi giorni e completamente. A un interrogatorio accurato si rileva nondimeno come all'influenza fosse succeduto un periodo di grave astemia, con torpore e spiccata sonnolenza, di cui però l'inferma non ha chiaro il ricordo.

A 17 anni fu colpita da un'affezione acuta caratterizzata da febbre, cefalea intensa, delirio, pesantezza oculare, durata circa dieci giorni e diagnosticata per encefalite. Dopo questa affezione l'inferma notò senso di intorpidimento, non molto spiccato, dei muscoli degli arti inferiori e della nuca e una difficoltà alla normale deambulazione e a compiere i più fini lavori manuali.

Ciò non le impedì di sposare all'età di 21 anni e di condurre a termine due gravidanze. Alla fine però di ogni gravidanza e nel periodo del puerperio, i fenomeni di rigidità muscolare e la difficoltà alla deambulazione si accentuavano, per attenuarsi poi gradatamente e presentarsi a crisi più o meno distanziate fino al nuovo puerperio. Due mesi or sono, dopo una terza gravidanza normale, seguita da parto egualmente normale, i suddetti disturbi si sono ripresentati con maggiore intensità tanto da indurre l'inferma, dopo inutili tentativi di cura, a chiedere ricovero in Ospedale.

Esame obiettivo. — Stato generale di nutrizione e di sanguificazione buono. Negativo l'esame degli organi interni.

Es. neurologico. — Facies rigida, senza espressione. Oculomozione normale. Gli atti del corrugare la fronte, del chiudere gli occhi, del digrignare i denti si compiono bene, per quanto lentamente. La lingua è sporta in modo completo, diritta, e la sua mobilità è conservata. Voce leggermente nasale. Non disartria nè disfagia.

Il capo è tenuto in lieve estensione. I suoi movimenti passivi oppongono tutti un live aumento di resistenza. Gli attivi sono tutti possibili e completi. Gli arti superiori ed inferiori non presentano atteggiamenti speciali, nè disturbi trofici. I loro movimenti passivi offrono una resistenza sensibilimente superiore alla norma. Gli attivi sono tutti possibili e completi, ma si compiono con lentezza. Forza muscolare ben conservata.

A mani protese non si notano abbassamenti precoci nè oscillazioni o tremori. Non atassia, non adiadocinesia nè asinergia. Non Romberg. La deambulazione si compie a tronco rigido e in leggera flessione. Il passo è breve. Appena accennata l'anteropulsione. Integri gli sfinteri anorettali.

Riflessi profondi degli arti superiori pronti Patellari vivaci. Achillei presenti. Alluci plantari. Addominali presenti. Esagerazione dei riflessi di postura sugli arti inferiori.

Pupille uguali, reagenti alla luce e all'accomodazione. Riflessi congiuntivali e corneali bilateralmente presenti.

La paziente si lamenta di qualche dolore spontaneo in corrispondenza delle spalle e del dorso.

La compressione dei tronchi nervosi e delle docce paravertebrali riesce completamente indolora, del pari che la cranio pressione. Esiste solo una spiccata iperestesia per tutte le varie forme di sensibilità.

Esame psichico. — Attenzione spontanea e conativa pigra, percezione corretta, ben conservata la memoria sia per i fatti antichi che recenti; normale l'affettività. La paziente è bene orientata per il tempo, il luogo e le persone. Non presenta alcun disturbo psico-sensoriale e del contenuto ideativo. La parola è soltanto un po' lenta e monotona.

Durante la sua degenza in Ospedale l'inferma andò ripetutamente soggetta a crisi di elevazione coniugata degli occhi in alto all'infuori e a destra, cui solitamente si associava una temporanea deviazione laterale e retroflessione del capo. Le crisi duravano nella nostra inferma da pochi minuti a un ora, e talora fino ad una intera giornata. Gli occhi, per tutta la durata della crisi, rimanevano immobili nella loro posizione in alto e all'esterno e solo di tanto in tanto qualche lieve scossa li riconduceva nella loro posizione normale. Alla chiusura energica delle palpebre, mentre ci si opponeva all'abbassamento di quella superiore sollevandola con forza, le pupille, pur rimanendo fisse verso l'alto, ruotavano verso la linea mediana. Le suddette crisi non coincidevano con una rigidità più spiccata dei muscoli, nè d'altra parte cedevano alla somministrazione di scopolamina o di atropina. Ma, particolare interessante, era sufficiente per arrestarle l'invito perentorio di volgere lo sguardo in una determinata direzione, unita alla compressione, ai due lati del collo, di un punto situato immediatamente dietro l'angolo della mandibola. Il comando non era sufficiente da solo a determinare l'abbassamento dello sguardo o, se vi si riusciva, i bulbi, dopo pochi secondi, riassumevano la loro posizione primitiva. Mentre la compressione al collo riusciva talvolta da sola a far cessare le crisi.

Nell'intervallo fra le crisi, l'oculomozione si dimostrava assolutamente normale. Una volta sola, ripetendo la manovra di compressione ai due lati dei collo, mentre gli occhi da due giorni erano in posizione normale, ci riuscì di determinare la crisi di elevazione coniugata verso l'alto e all'esterno.

Durante le crisi non ci è stato possibile saggiare i riflessi vestibolari. Solo notammo talvolta una accelerazione del ritmo cardiaco e respiratorio.

Caso II. — F. Silvestro, di anni 59, commesso viaggiatore.

Nulla di particolare nel suo gentilizio e nella sua anamnesi remota.

A 42 anni sofferse di malaria. A 46, durante la pandemia del 1918, fu colpito da influenza e, dopo circa un mese, da un'affezione caratterizzata da febbre, cefalea, sonnolenza, ptosi palpebrale e di cui guarì completamente in capo a 20 giorni. Dopo circa un anno dalla guarigione di quest'ultima malattia cominciò a notare rigidità degli arti, più spiccata sul lato destro e dolori passeggeri ai muscoli del tronco.

Ciò nondimeno il paziente continuò a lavorare fino al marzo dello scorso anno, epoca in cui, per la rigidità degli arti, la deambulazione si rese quasi impossibile. Ai

disturbi della deambulazione e alla rigidità del tronco e della nuca si aggiunsero poi diplopia transitoria, con sensazioni di sprazzi luminosi dinanzi agli occhi, capogiri e perdita talvolta della coscienza. Per una recrudescenza dei dolori in corrispondenza dei muscoli del tronco, l'infermo chiede ricovero in Ospedale.

Esame obiettivo. — L'infermo risponde con lentezza, ma con perfetta lucidità alle domande. La percezione è corretta. La memoria è ben conservata sia per i fatti antichi che recenti. La parola è talvolta inceppata, e si nota tendenza a ripetere le sillabe di una stessa parola.

L'espressione del volto è rigida. Lo sguardo è rigido. I muscoli sterno-cleido d'ambo i lati appaiono tesi come corde e la testa è permanentemente e leggermente flessa sul tronco. Il tronco è rigido.

I movimenti passivi sia della testa che degli arti superiori e inferiori oppongono tutti un notevole aumento di resistenza. Gli attivi sono parzialmente limitati e si compiono con notevole lentezza. Gli arti superiori sono in adduzione e in leggera flessione. Gli inferiori sono in estensione.

La forza muscolare è ben conservata. A mani protese non si notano abbassamenti precoci. D'ambo i lati però, e più spiccatamente a destra, compare un tremore a oscillazioni ampie, rare e irregolari, che si diffondono a tutto l'arto. Presenti il segno della troclea dentata. Anche negli arti inferiori sollevati, a gambe estese, si nota la comparsa di oscillazioni grossolane e una tendenza ad abbassarsi rapidamente.

La deambulazione è impossibile per la rigidità degli arti. Nella stazione eretta il tronco si mantiene in flessione.

I riflessi tendinei degli arti superiori ed inferiori sono ostacolati dalla contrattura, ma, una volta provocati, appaiono vivaci. Alluci plantari. Cremasteri e addominali presenti.

Pupille midriatiche, reagenti alla luce e all'accomodazione. Congiuntivale e corneale bilateralmente presenti.

Il paziente si lamenta di dolori spontanei in corrispondenza del fianco e dell'ipocondrio sinistro. Avverte parestesie, sotto forma di formicolii e di punture, in corrispondenza degli arti inferiori. Indolente è la compressione dei tronchi nervosi e delle docce paravertebrali.

In tutta l'estensione della superficie cutanea, ma più specialmente in corrispondenza della metà destra del tronco, della faccia e degli arti esiste ipoestesia tattile, con ingrandimento dei cerchi di Weber. Esiste parimenti, sia a destra che a sinistra, anestesia completa per la temperatura e il dolore. A. S. però, durante l'esame, l'anestesia per la temperatura e il dolore da totale diviene subitamente parziale, disponendosi sotto forma di placche o di zone, localizzate variamente sul tronco e sugli arti. L'anestesia per il dolore è talmente intensa da potersi con uno spillo trafiggere da parte a parte i tessuti senza la minima difesa da parte dell'infermo. Anche sulla lingua, esiste ipoestesia per il fatto, per la temperatura e il dolore.

Le varie forme della sensibilità profonda sono al contrario perfettamente conservate.

Nessun *deficit* a carico del gusto, dell'udito e della visione.

A un nuovo esame della sensibilità praticato dopo tre giorni, avendo la rigidità muscolare parzialmente ceduto alla somministrazione di scopolamina, si constata la ricomparsa delle varie forme della sensibilità superficiale in tutta l'estensione del corpo, ad eccezione di alcune placche di ipoestesia ancora presenti a livello dell'ipocondrio S. ove l'infermo accusa tutt'ora dolore costrittivo.

Nei giorni seguenti il reperto semiologico rimane invariato.

Negativo è l'esame degli organi interni. Negativa è la Wassermann sul sangue e sul liquor.

Riassumendo, nel 1° dei nostri ammalati il fenomeno più saliente nel quadro della rigidità a tipo parkinsoniano, del resto molto lieve, consisteva in crisi di elevazione coniugata dallo sguardo verso l'alto e all'esterno, crisi che venivano facilmente interrotte e talvolta provocate da manovre di non dubbia natura suggestiva.

Nel 2° ammalato, al quadro della rigidità parkinsoniana andava congiunta una anestesia, più o meno completa, per tutte le varie forme della sensibilità superficiale, non rispondente ad alcuna topografia organica e che si dileguava, quasi del tutto, col cedere progressivo della rigidità muscolare alle iniezioni di scopolamina.

Qual'è il significato da dare alle turbe motorie e sensitive descritte?

Le crisi di elevazione coniugata dello sguardo verso l'alto furono, per i primi, illustrati da Fischer, Rossi, Frigerio, a cui seguirono le osservazioni di Magalhaes-Lemos, Bing e Schwarz, Marinesco, Radovici e State Draganesco, Reys nonchè di molti altri autori.

La rassomiglianza di queste crisi alla cosidetta sindrome di Parinaud (paralisi di verticalità dello sguardo, associata a paralisi della convergenza) osservate nel corso di emiplegie organiche a sede sottotalamica o peduncolare e segnalata, durante questi ultimi anni, in qualche caso di encefalite, fanno pensare alla natura organica sopranucleare della sindrome in parola.

Riferendosi all'opinione classica i movimenti associati degli occhi non possono spiegarsi che per l'esistenza di centri di coordinazione, di centri sopranucleari, che per i movimenti di verticalità dello sguardo risiederebbero in vicinanza dei tubercoli quadrigemelli anteriori. Quando una lesione cade sulle vie di associazione, tra la corteccia e i centri sopranucleari, i movimenti volontari sono solo interessati, quando essa risiede al contrario tra i centri sopranucleari e i centri oculomotori la paralisi è globale e interessa i movimenti volontari e automatici.

Nel nostro caso, ed accettando questa definizione invero semplicista, dovrebbe ammettersi una liberazione transitoria dei supposti centri sopranucleari da stimoli inibitori partenti dal corpo striato, e interpetrare le manifestazioni accessuali di elevazione coniugate dello sguardo come crisi di ipertonicità extrapiramidale (Magalhaes-Lemos).

Marinesco, Radovici e State Draganesco, nei loro ammalati, riuscirono ad interrompere le crisi, ricorrendo alla somministrazione, per os o per iniezione, di scopolamina o atropina. Nella nostra ammalata invece la scopolamina rimase senza effetto e la cessazione duratura delle crisi si ebbe solo dopo una serie di otto iniezioni di salicilato di sodio endovenoso. Ciò conforterebbe l'ipotesi di Frigerio, per il quale le crisi descritte sarebbero la conseguenza di poussées infiammatorie localizzate nei centri mesoencefalici o romboencefalici, le quali provochebbero una subitanea sospensione delle attività inibitorie o regolatrici dei centri stessi.

Ma comunque vada interpetrato il meccanismo fisio-patologico delle crisi di elevazione coniugata dello sguardo, è indiscutibile che un elemento psichico entri pure nel determinarle. Ne fa fede sopratutto, il caso della nostra ammalata, nella quale, a varie riprese, la suggestione potè da sola arrestarle e qualche volta perfino, con identico meccanismo, determinarle. La suggestione da noi adoperata è, in qualche modo paragonabile alla prova del cosidetto risveglio psichico da H. Claude e Baruk impiegata per distinguere, in pratica, la rigidità di tipo parkinsoniano dalla rigidità psico-motoria. Solo che nella nostra inferma non esisteva torpore psichico; se si toglie una certa pigrizia nel rispondere alle domande, la sua intelligenza, sia durante le crisi che nell'intervallo tra le crisi, ci è apparsa sempre lucida e sveglia.

Tutto ciò ci induce a pensare che nella nostra inferma due ordini di fenomeni dovevano venire a sovrapporsi. In primo luogo un disturbo di funzione comandante la lieve rigidità a tipo parkinsoniano, per lesioni istologiche localizzate nei centri mesoencefalici e striati. In secondo luogo, l'azione su questi centri, istologicamente alterati, di influssi eccitatori o inibitori partenti dalla corticalità e in dipendenza di processi ideativi, anch'essi anormali, e suscettibili di essere modificati dalla suggestione.

Nei bradicinetici encefalitici la difficoltà dei movimenti muscolari ha infatti un suo corrispettivo nella difficoltà dell'ideazione. Come dice Verger « l'attitudine intellettuale di questi ammalati è rigida come i loro muscoli ». L'atto psichico, facile e spedito negli individui normali, è nei bradicinetici rallentato a tal punto, che solo un atto energico della volontà può trionfare di questa difficoltà del pensare (al contrario di ciò che succede nei vari stati di confusione mentale), ma la corrente del loro pensiero non è più mobile e fluida come nei soggetti normali. In certi casi però questa rigidità psichica cede il posto a crisi di emotività paradossale, paragonabili in tutto alle crisi di ipermotilità che vanno sotto il nome di « kinesie paradossali ».

Ciò detto è possibile spiegarsi come negli encefalitici la suggestione possa arrestare o anche determinare una crisi di ipertonia extrapiramidale.

Gli influssi partenti dalla corticalità e che normalmente si spengono dinnanzi alla soglia dell'automatismo normale, acquistano nelle perturbazioni « dinamiche » dei centri delle vie extrapiramidali, l'individualità di stimoli irritativi e inibitori. La suggestione, agendo negli encefalitici come una specie di risveglio delle loro facoltà psichiche irrigidite, può determinare un'azione di arresto sulle crisi di ipertono attraverso la stimolazione dei centri striati, turbati nel loro dinamismo da lesioni istologiche in evoluzione.

Le crisi di elevazione coniugata dello sguardo vanno infatti generalmente associate, per concorde parere degli autori, a sindromi di rigidità poco sviluppate, le quali, presumibilmente, debbono essere in rapporto a lesioni non distruttive ma soltanto istologiche dei centri delle vie extrapiramidali.

D'altra parte la suggestione può esercitare un'azione di risveglio sulle crisi di ipertonicità, con meccanismo identico alle crisi di « Kinesia paradossale ».

Quale poi sia il substrato anatomico che comanda negli encefalitici la rigidità psichica, noi non sappiamo. È probabile che lesioni istologiche diffuse, non rilevabili neanche microscopicamente, stiano alla base di questi disturbi, col perturbare il meccanismo associativo tra un neurone e l'altro della corticalità.

Di ben più difficile interpetrazione sono le turbe sensitive presentate dal nostro secondo ammalato. A parte le rare osservazioni di Kaplus, Palmieri e Arnaud i quali trovarono nella m. di Parkinson zone ipoestesiche ed iperestesiche, specie in corrispondenza degli arti colpiti da tremore, gli autori sono tutti concordi nell'affermare che nella m. di Parkinson e nel parkinsonismo encefalitico non esistono alterazioni della sensibilità, che non siano imputabili alla distrazione e alla facile suggestionabilità dell'ammalato.

Nel nostro ammalato l'anestesia era però talmente intensa da non lasciare il dubbio ch'essa potesse essere stata l'effetto di distrazione.

Essa inoltre scompariva col cedere della rigidità muscolare, parallelamente cioè all'attenuarsi di fenomeni di ordine organico.

La sua variabilità, d'altra parte, il suo disporsi, su di un lato, in zone o in placche, la contemporanea mancanza di fenomeni motori (atassia, incoordinazione, paralisi, ecc.), a parte naturalmente la rigidità, non potevano deporre che in favore della sua origine psichica.

La mancata azione della suggestione però sulla comparsa o ricomparsa dell'anestesia sul lato destro del corpo, e il suo cedere soltanto a un rimedio (scopolamina) che agiva contemporaneamente sul tono muscolare, facevano pensare che le turbe sensitive dovevano pure sostenersi su di un fondo organico.

Notevole anche era il fatto che dopo la scomparsa dell'anestesia, alcune placche di ipoestesia esistevano sulla regione ove l'ammalato continuava ad accusare parestesia e dolori.

Nell'impossibilità dunque di assegnare alle turbe sensitive descritte un'origine organica o puramente psichica, ci è forza in primo luogo pensare alla possibilità di una semplice modificazione del dinamismo nervoso, a sede forse lenticolare, realizzata, attraverso il tramite di turbe vasomotorie o di fenomeni tossici, da lesioni organiche di vicinanza.

È possibile, d'altra parte, che un blocco temporaneo delle percezioni sensitive possa essere realizzato, come per le ecclissi del pensiero degli arteriosclerotici, da turbe vasomotorie, attraverso l'azione di stimoli partenti dal simpatico irritato da quei processi di perivascolarite che, accanto ai focolai degenerativi, si riscontrano così di frequente nell'encefalite epidemica.

In tal maniera potrebbe anche spiegarsi la persistenza, nel nostro ammalato, di placche di ipoestesia sulla regione ove egli continuava ad accusare dolori; dolori i quali, secondo l'ipotesi di Souques, potrebbero essere di natura centrale e legati all'irritazione, per opera dei processi di perivascolarite, di centri e vie simpatiche esistenti nel mesocefalo.

Nondimeno, anche in questo caso, l'intervento di un elemento psichico era indiscutibile.

L'anestesia che su di un lato da totale diveniva subitamente parziale, ancorchè si pensi ad una turba del dinamismo nervoso, qualunque ne sia la sua causa, non poteva essere che sotto il dominio di elementi parimenti modificabili con la suggestione.

Come nel 1° caso, da noi antecedentemente illustrato, il limite tra turbe organiche e turbe psichiche, rimaneva dunque incerto e indefinibile. Se la prova della scopolamina, che conforta l'ipotesi di turbe extrapiramidali, è stata positiva in tutti i due casi, la prova del risveglio psichico, anch'essa positiva, rimane in favore dell'origine psichica dei fenomeni osservati.

Perciò non sempre, in pratica, riesce possibile fare una netta distinzione tra turbe extrapiramidali e turbe psicomotorie. E il dubbio che a uno stato di malattia organica, si sovrappongano fenomeni di natura puramente psichica rimane sempre legittimo. A meno che alla parola « psichico » non si voglia dare tutt'altro significato di quel che le si dava in passato. La questione infatti della natura dell'isterismo, risposta in campo in questi ultimi anni, dopo l'apparizione dell'encefalite epidemica, rimane aperta tutt'ora, e se la concezione dell'isterismo, tal quale l'ha emessa Babinski, dal punto di vista pratico è inattaccabile, pure essa si offre, per alcuni punti, al bersaglio della critica. Per lo meno, se è esagerato pretendere che questa nevrosi sia

legata ad una alterazione mesocefalica, è però lecito ammettere che una certa azione psico-regolatrice sia pure devoluta ai nuclei della base (Camus) e la possibilità che questi nuclei entrino, almeno in certo numero di casi, nel meccanismo fisiopatologico dell'isterismo (Cécile ed Oscar Vogt).

È sorprendente infatti come nell'isterismo possano realizzarsi quadri del tutto analoghi a quelli realizzati dall'alterazione dei nuclei neo-striati, e che l'ipotesi di una semplice imitazione involontaria è insufficiente a spiegare. L'associazione, d'altra parte alle ipercinesi encefalitiche di fenomeni psichici, quale le ossessioni, le impulsioni mentali, le manifestazioni ansiose, segnalate da Bing, Van Bogaert, Delbeke e di crisi di catalessia, con contrattura tonica degli arti, somigliante alla rigidità descerebrata, rapportate da Tinel, Baruk e Lamache stanno a dimostrare la frequente inscindibilità dei fenomeni della vita organica da quelli legati alla vita psichica.

Concludendo, se l'interpetrazione fisio-patologica di tutti questi fatti, ad onta delle innumerevoli ipotesi avanzate, rimane ancora oscura, un concetto però nè scaturisce: il concetto cioè dell'unità fisiologica dei fenomeni psichici e dei fenomeni organici.

Dai disturbi delle vie piramidali fino agli stati nevrotici puri, vi è tutta una serie di stati di passaggio, per cui la distinzione netta che si faceva un tempo tra turbe organiche e turbe psicologiche, non ha oggi più ragione di esistere.

La sintesi tra stati organici e stati necrotici puri trova in patologia la sua realizzazione più netta nei fenomeni psico-motori e psico-sensitivi del parkinson post-encefalitico.

RIASSUNTO.

L'A. dall'osservazione di due ammalati affetti da parkinson post-encefalitico uno dei quali presentava crisi di elevazione coniugata dello sguardo verso l'alto, e l'altro fenomeni sensitivi, che la suggestione in entrambi emendava, trae spunto per discutere la patogenesi delle sindromi bradikinetiche, mettendo in evidenza il fattore psichico nel determinismo di alcuni fenomeni motori o sensitivi che a dette sindromi spesso si accompagnano.

Conclude dicendo come spesso, in patologia del sistema nervoso, non era possibile tracciare una netta distinzione tra turbe organiche e turbe funzionali, i fenomeni psicomotori o psicosensitivi stando come qualcosa di intermedio tra stati nevrotici puri e malattie organiche.

BIBLIOGRAFIA

ANGLADE. *Anatomie pathologique des syndromes bradykinésiques.* Journ. de médecine de Bordeaux, n. 11, 1925.

BECHET. *Formes cliniques et diagnostics de la maladie de Parkinson.* Thèse de Paris, 1892.

BING. *Ipercinésies organiques et psychogènes.* Arch. Suisses de Neurol. et de Psych., t. XVIII, fasc. 2.

BING und SCHWARTZ. *Les crises oculogyres verticales du parkinsonisme postencéphalitique.* Encéphale, n. 3, 1925.

BING. *Ueber einige bemerkenswerte Begleiterscheinungen der extrapyramidalen Rigidität.* Schweiz. Mediz. Wochenschr., n 7, 1923.

CAMUS. *Régulation des fonctions psychiques. Troubles mentaux extracorticaux.* Paris méd., n. 42, 1924.

CLAUDE. *L'état mental dans les syndromes parkinsoniens.* Ibid., 1920.

ID. *Troubles mentaux dans l'encéphalite épidémique.* Encéphale, 1920.

ID. *Sur certains troubles mentaux survenus au cours du syndrome parkinsonien.* Société de Neurol. de Paris, juin 1921.

CLAUDE et BARUK. *La catatonie.* La Presse Médicale, 26 dic. 1928.

ID. ID. *Le trouble psycho-moteur d'origine cérébrale. Hipertonie, mouvements automatiques et sommeil cataleptique.* Ibid., 18 febbr. 1931.

CLAUDE, BARAK et NONEL. *Réflexes plastiques et réations musculaires psycho-motrices, etc.* Revue Neurol., n. 5, mai 1929.

CRUCHET. *La forme bradykinésique (ou pseudo-parkinsonienne) de l'encéphalomyélite épidémique.* Soc. de Neurol., 3-4 juin 1921.

FISCHER. *Zur Frage der anatom. Grundlage des Athetose double, und der posthemiplegischen Bewegungostörung ueberhaupt.* Zeit. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 7, 1911.

FOIX et THÉVÉNARD. *Les réflexes de posture.* Presse Méd., n. 71, 1922.

FRIGERIO. *Crisi di opistotono quale sintomo post-encefalitico in un bambino.* Riv. di patologia nerv. e ment., 1922.

HESMARD. *La psycho-encéphalite épidémique et les troubles psychiques dans l'encéphale dite létargique.* Encéphale, juillet 1920.

LAIGNEL-LAVASTINE. *Troubles psychiques de l'encéph. épid.* Gaz. des hôpit., mars 1921.

ID. et LOGRE. *Hébéphréno-catonie et l'encéph. épid.* Soc. de Psych., juin 1920.

LOGRE. *Deux cas d'encéph. épid. avec syndrome psych. ressemblant au syndr. hébéphréno-catatonique.* Encéphale, juillet 1920.

MAGALHAES LEMOS. *Claudication intermittente, crampe des écrivains, déviation conjuguée de la tête et des yeux, spasme des muscles masticateurs glosso-palato-faryngés et des membres supérieurs, apparus au cours du syndrome parkinsonien etc.* Revue Neurol., I, II, n. 5, 1924.

MARINESCO et RADOVICI. *Des rapports de l'encéphalite épid. avec certains troubles hystériques.* Journ. de Neurol. et Psych., t. XXIV, n. 5, mai 1924.

ID. ID. et DRAGANESCO. *Abcès paroxystiques hiperthoniques de déviation conjuguée de la tête et des yeux au cours du parkinsonisme post-encéphalitique.* Revue Neurologique, n. 2, févr. 1925.

MENDEL. *Die Paralysis agitans.* Karger, Berlin, 1911.

PALMIERI e ARNAUD. *Disturbi della sensibilità nella malattia di Parkinson.* Clin. Medica, n. 6, 1899.

REYS. *Sur une variété spéciale des troubles des mouvements associés des yeux: le spasme paralytique d'élévation chez les Parkinsoniens post-encéphalitiques etc.* Rev. d'Oto-Neuro-Oculistique, n. 1, 1925.

ROSSI O. *Note cliniche sull'encefalite letargica.* Policlinico, fasc. 10, 1921.

ID. *Contributo alla conoscenza della encefalite epidemica e della sua sintomatologia con speciale riguardo a quella del periodo tardivo.* Boll. Ist. Sieroter. Milanese, 1924.

SOUQUES. *Des douleurs dans la paralysie agitante.* Revue Neurol., juin 1921.

TINEL-BARUK et LAMACHE. *Crises de catalepsie histérique et rigidité décérébrée.* Société Méd. des hôp., t. XLIV, n. 28, octobre 1928.

TRETIAKOFF. *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson.* Thèse de Paris, 1919.

VAN BOGAERT et DELBEKE. *Contagions des crises oculogyres chez des parkinsoniens post-encéphalitiques. Nouvelle observation de blépharotomie encéphalique. Etats affectifs et états toniquee.* Journ. de Neurol. et de Psych., t. XXVI, 25 mai 1926.

VERGER. *La signification physiologique du syndrome bradykinétique.* Journ. de méd. de Bordeaux et du Sud-Ovest, n. 1, 1925.

VOGT. *Zur Lehre der Erkrankungen des striaren Systems.* Journ. f. Psychol. u. Neurol., Bd. 25, 1920.

IV.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. V. Ascoli.

Contributo clinico alla conoscenza dell'anemia aplastica.

Dott. Ugo Mingazzini, assistente volontario.

L'etiologia e il meccanismo di produzione dell'anemia aplastica sono ancora quasi completamente sconosciuti, nonostante le osservazioni cliniche di Ehrlich, Blumenthal, Vaquez e Aubertin, Gorke e altri e le ricerche sperimentali di Santeson, Blumenthal e Moravitz e Selling. Tutti gli AA. ritengono che questa malattia non è già un'unità nosologica indipendente (Erlich), ma una sindrome morbosa dovuta ad un'intossicazione dell'apparato emopoietico e sopratutto del midollo osseo, prodotta da diversi momenti etiologici: ossia veleni, sia di origine batterica (tifo, lues), sia di altra natura (torio, raggi X, benzolo), emopatie (anemia perniciosa, leucemia), tumori, ecc. Alla produzione dell'anemia aplastica concorre pure oltre questi fattori tossici la comparsa di ripetute emorragie sia cutanee, sia di altri organi, alle quali molti AA. assegnano un posto importante. Questo dato di fatto è stato confermato dalle esperienze di Blumenthal e Moravitz e Selling. I primi due, anemizzando fortemente con ripetuti salassi animali di piccola taglia, riuscirono a riprodurre un quadro simile alla tisi midollare umana; Selling invece, mediante l'iniezione di forti quantità di benzolo nel coniglio, riuscì a provocare una aplasia quasi completa del midollo ma non osservò una corrispondente diminuzione di elementi del sangue in circolo. Frank dà grande importanza nell'anemia aplastica sopratutto al fattore emorragia, cui sarebbe secondaria l'anemia, ed ha proposto di chiamare questa malattia aleucia emorragica. Sotto questo nome egli ha compreso tutte le diatesi emorragiche trombopeniche non escluso il morbo di Werlhoff e ne distingue quattro gradi: ossia trombopenia intermittente, T. continuativa, T. continuativa con segni di parziale aplasia midollare, panmielotisi, in cui sono colpiti tutti gli elementi del midollo, cioè eritroblasti, mieloblasti e megacariociti.

Nella letteratura si ricordano anche alcuni casi in cui l'anemia aplastica è insorta come malattia primitiva. Si ritiene attualmente, seguendo l'ipotesi di Frank ed Eppinger, che in questi casi veleni sconosciuti di origine endogena abbiano agito sul midollo osseo in modo analogo alle sostanze tossiche già ricordate, determinando lo stabilirsi di questo quadro morboso. Secondo Banti la milza sarebbe l'origine delle sostanze venefiche che agiscono sul midollo; questa ipotesi che è condivisa anche da Frank si basa sulla presenza del tumor di milza che talora si trova nell'anemia aplastica. Tale fatto non è però costante. Non ricordo altre ipotesi sulla natura e sul luogo di origine di questo supposto veleno.

Come causa predisponente all'insorgenza dell'anemia aplastica gli AA. ammettono per lo più una debolezza congenita del midollo osseo il quale presenterebbe una reazione insufficiente agli agenti tossici. Eppinger ammette così che esista una forma costituzionale (in prevalenza emorragica) in cui

si ha il segno del laccio positivo; anche Pribram e Stein dettero grande importanza al fattore costituzionale. Pappenheim sostiene che il midollo osseo degli individui in cui si è sviluppata l'anemia aplastica, presenta una tendenza congenita a non reagire alle cause dannose come negli individui normali. Questo fatto si verifica sopratutto, secondo Türk, Schwartz, Glanzman negli individui che hanno la costituzione timolinfatica, nei quali (Nagy) manca spesso nelle malattie infettive leucocitosi.

Il caso, che sto per descrivere, ha presentato in vita un anemia aplastica criptogenetica che però, come vedremo, è molto probabilmente in rapporto con alterazioni di funzione delle ghiandole endocrine dell'apparato genitale.

Anamnesi. — G. M., anni 15, contadino. Nulla di notevole nel gentilizio. Il p. ha frequentato le scuole dai 7 agli 11 anni. Dai 9 anni fino all'inizio dell'attuale malattia è stato impiegato in lavori campestri, dapprima (dai 9 ai 12 anni) saltuariamente poi regolarmente, senza però alcun eccesso di fatica. Da un periodo imprecisabile presenta condizioni anormali di sviluppo (deficienza) e pallore intenso. Mai prima dell'epoca attuale ha sofferto nei giuochi o nel lavoro di dispnea o di palpitazione.

Nulla di notevole nell'anamnesi patologica. Circa l'attuale malattia, la madre del p. riferisce di aver notato verso la fine del luglio 1928 che il p., senza cause apparenti presentava un pallore maggiore del solito, pallore che non si accompagnava però a disturbi di particolare importanza, talchè continuò ad accudire ai suoi lavori senza risentire il bisogno di diminuire l'intensità o la durata. Il 15 agosto u. s. il p., mentre accudiva a un leggero lavoro di zappa fu colto da un dolore alla regione lombare sinistra, per cui interruppe il lavoro e rimase tre giorni in letto. Non fu misurata la temperatura; però il p. asserisce di non aver avuto sensazione di stato febbrile o sudorazione. Durante il breve periodo di riposo il dolore si ridusse rapidamente ad una molesta sensazione, avvertibile solo nei movimenti di flessione del tronco. Però non potè più riprendere il lavoro; persistette la dolenzia alla regione lombare sinistra mentre crebbe il pallore. In queste condizioni entra in Clinica il 15 ottobre 1928.

E. O. — Sensorio e psiche integri. Decubito indifferente. Facies senza particolari. Costituzione gracile, longilineo, sviluppo lievemente inferiore all'età, senza anomalie dello scheletro. Muscolatura ipotrofica flaccida, sottocutaneo discreto. Cute elastica sollevabile, di colorito giallo paglierino, fortemente pallida, mucose esangui, lieve subittero nelle sclere. Caratteri sessuali secondari assenti. Temperatura febbrile.

Nulla di particolare a carico del capo. Collo sottile, tiroide normale.

Apparato respiratorio: nulla alle prime vie del respiro. Torace cilindrico. Fosse sopra e sotto clavicolari poco evidenti. Angolo sternale poco manifesto, epigastrico acuto, regioni sopra e sotto spinose ricolme, scapole aderenti, nulla alla colonna vertebrale, spazi intercostali di media ampiezza evidenti I due emitoraci sono simmetrici sia nel riposo che nel respiro, il quale è a tipo misto. Alla palpazione elasticità nella parete normale, resistenza normale, normale la trasmissione del fremito vocale tattile.

Alla percussione: apici alla stessa altezza (proeminente), istmi di ampiezza normale, lembi anteriori a destra al VI spazio, al sinistro al III. Incisura cardiaca aumentata. Basi a quattro dita dall'angolo inferiore della scapola, espansibilità normale. Suono chiaro polmonare su tutto l'ambito. Murmure vescicolare conservato. Qualche rantolino inspiratorio alle basi. Su tutto l'ambito polmonare sono ascoltabili nell'apnea i rumori e i toni cardiaci.

Apparato circolatorio: regione cardiaca lievemente proeminente, itto della punta non visibile che in posizione laterale sinistra, dove esso appare nel VI spazio sull'ascellare anteriore. Si scorgono invece nel III e nel IV spazio intercostale dei rientramenti sistolici. Alla palpazione in posizione supina l'itto della punta non è percepibile, viceversa in posizione laterale sinistra l'itto della punta si localizza al di sotto del margine superiore della VI costa sull'ascella anteriore. In questa posizione l'itto appare discretamente circoscritto e apparentemente valido ed è accompagnato da un fremito. Percussione: margine destro un dito all'esterno della marginale, margine sinistro superiormente al margine superiore della II costola sulla parasternale, alla III fra questa e l'emiclaveare, alla IV sull'emiclaveare, alla V un dito al davanti dell'ascellare anteriore, punta sotto la VI costola sull'ascellare anteriore, spostabilità della punta normale.

Ascoltazione: azione cardiaca ritmica, frequente, concitata. Alla punta rumore presistolico, primo tono debole, soffio sistolico dolce; detti rumori si trasmettono all'ascella, al *centrum cordis* al dorso. Alla base: secondo polmonare forte; sul manubrio dello sterno si ascolta un rumore dolce che si inizia dopo l'inizio del I tono copre la seconda parte del I tono, il secondo tono e si continua nella diastole. Sullo sterno si ascoltano dei rumori rudi, con timbro particolare che si trasmettono sia alla clavicola, sia affievoliti alla testa dell'omero (sfregamenti pericardici).

Non aumento dell'ottusità retrosternale.

Al collo: itti anteriori evidenti; polso venoso normale.

Polso radiale eguale, ritmico, piccolo, molle; arterie ipotoniche. Fenomeno di Duroziez netto. Non traube. Polso capillare di Quincke.

Apparato digerente: lingua pallida, lievemente patinosa, umida. Nulla al faringe.

Addome avvallato, simmetrico. Ombellico rientrante non reticolo venoso, non ottusità anormali nè mobili nè fisse, non meteorismo. Alla palpazione non si mettono in evidenza nè punti dolorosi nè tumefazioni abnormi. Fegato: ottusità superiore al IV spazio (assoluta al VI). Il margine inferiore si palpa sull'emiclaveare un dito sotto l'arcata costale. La superficie liscia di consistenza normale, indolente, il bordo è regolare. Milza: superiormente alla IX costa, inferiormente deborda lievemente all'arcata, è molle, indolente.

Apparato urogenitale: genitali esterni di sviluppo inferiore all'età; mancanza dei caratteri sessuali secondari (peli del pube alle ascelle).

Apparato linfo glandolare: qualche linfo glandola spostabile indolente al collo e all'inguine

Sistema locomotore e nervoso nulla di importante.

Le ricerche praticate in clinica hanno dato i seguenti risultati:

Esame morfologico di sangue (vedi tabella).

Esame delle urine: quantità media gr. 1500; peso specifico 1020; reazione acida; albumina assente; zucchero assente; pigmenti biliari assenti; urobilina assente; indacano assente; sedimento: urati amorfi, cristalli di ossalato di calcio, cellule di sfaldamento.

Cutireazione negativa, reazione di Wassermann negativa; ricerca del parassita malarico negativo.

Fondo dell'occhio: papilla pallida. Vene turgide, numerose emorragie sparse nelle retine, colore del fondo ardesiaco: fondo dell'anemia grave con alterazioni delle pareti vasali e lieve stasi.

Esame delle feci: negativo per i protozoi e loro uova, positivo per il sangue.

Emocultura negativa.

Esame radiologico del torace: cuore aumentato, aumentato il ventricolo sinistro e il destro, pulsazioni frequenti.

Esame capillaroscopico: capillari aumentati di volume pallidi, tortuosi. Cute edematosa. Prova del laccio positiva dopo 2 minuti.

Esame poligrafico: polso arterioso piccolo, senza caratteri di celerità, onda a piccola piuttosto prolungata, e proeminente aguzza, piccola, con tendenza allo sdoppiamento (alterata funzione diastolica).

ESAMI EMATOLOGICI.

Data	Emazie	leucociti	Hb.	val. glob.	neutr. %	eos. %	bas. %	linf. %	mon. %	miel. %
1-11-28	2.120.000	3.800	20	0,60	23	2	2	71	5	1
14-11-28	1.200.000	3.500	15	0,75	42	2	2	51	6	2
22 11 28	1.100.000	3.000	15	0,75	50	2	2	42	6	2

Lieve anisocitosi, non poichilocitosi, non policromatofilia. Prova dello strofinio cutaneo per la ricerca degli endoteli negativa. Tempo di coagulazione: dieci minuti. Resistenza globulare: 0,44-0,38. Emazie granulo-filamentose 3 per campo.

Nei giorni di degenza in Clinica si notò un'accentuazione del pallore della cute e delle mucose. Il p. aveva febbre modica, irregolare, non accompagnata nè da brivido, nè da sudore.

A carico del cuore, oltre i fenomeni già riscontrati all'esame obbiettivo si osservò: rumore diastolico presistolico alla punta (3 novembre) che si trasmetteva pure al centro e posteriormente. Tale fenomeno si osservò pure nei giorni successivi. Soffio diastolico sull'aorta, scomparso però poco dopo (4 novembre). Rumore diastolico alla base, e (23 novembre) fremito presistolico alla punta.

Il 19-11 il p. presentò emorragie gengivali che si ripetevano nei giorni successivi. L'ammalato ebbe negli ultimi giorni di vita (24-25-26) profonda agitazione psichica, seguita da depressione.

Il 26-11, morte.

La diagnosi fu: anemia secondaria a tipo aplastico.

Autopsia: 27-11-1928, ore 11,30 (autopsia parziale).

Scheletro ben conformato, colorito pallido della cute e delle mucose. Ipotrofia dei genitali. Rigidità cadaverica ben conservata. Pallore cute e mucose.

All'apertura dell'addome non si nota presenza di liquido libero. Le glandole mesenteriche sono arrossate. Grande omento ricco di grasso.

Reni intensamente pallidi, il disegno della sostanza corticale e midollare è ben conservato.

Vescica urinaria dilatata. Presenza di suffusioni emorragiche sul peritoneo della vescica.

Fegato: non deborda dall'arcata costale e si presenta di colorito itterico. Al taglio si nota che il disegno è conservato. Cistifellea piena di bile, vie biliari pervie. Bile colorata.

Milza: ricacciata indietro piccola (peso gr. 80) al taglio si nota polpa rossa di consistenza normale, ben visibili i follicoli.

Diaframma: si inserisce a destra e a sinistra al IV spazio intercostale.

All'apertura del torace si nota assenza di liquido libero nelle cavità pleuriche; modica quantità di liquido citrino nel pericardio; presenza di numerose suffusioni emorragiche sulla pleura polmonare e pericardica e di numerose emorragie sottoepicardiche.

Cuore: globoso, punta formata dai due ventricoli, valvole aortiche sufficienti. Coaguli cruorosi nel ventricolo destro, presenza di emorragie sottoendocardiche, valvole polmonare e tricuspide normali. All'apertura del ventricolo sinistro si nota intensa degenerazione grassa del miocardio (cor tigratum). Nella mitrale entrano circa due dita, scarsi coaguli cotennosi nel cuore sinistro, assenza di vegetazioni endocardiche, modica dilatazione terminale del ventricolo sinistro.

Polmoni: Polmone destro ghiandole ilari piccole, di colorito pallido, al taglio polmone areato con modico edema.

Polmone sinistro: pleura liscia lucida trasparente, fenomeni di ipostasi sul lobo inferiore.

Intestino normale.

Non si è potuto eseguire l'esame del cervello.

Diagnosi anatomica. — Anemia universale, degenerazione grassa del miocardio (cor tigratum). Reni anemici con probabile degenerazione grassa. Milza piccola. Nulla al tubo digerente. Emorragie sotto-, epi-, endocardiche. Suffusioni emorragiche sulle sierose pleurica e peritoneale (sopratutto sul peritoneo vescicale). Bile densa, colorata. Vie biliari pervie. Modico arrossamento e ingrandimento delle glandole mesenteriche. Timo conservato. Midollo rosso scarso nella sostanza spugnosa dello sterno delle coste. Non reazione del midollo del femore che è giallo in tutto il terzo superiore. Ipoplasia dei genitali.

L'esame istologico eseguito da S. E. il prof. Antonio Dionisi ha dato il seguente reperto:

L'esame della milza dimostra: follicoli irregolari di grandezza e forma abbastanza conservati, alcuni mostrano arterie centrali a pareti spessite e lume ristretto. Trabecole bene sviluppate. Arterie in essa contenute con pareti normali. Seni della polpa non dilatati con endotelio di rivestimento ben conservato. I cordoni di Billroth contengono pochi elementi cellulari, e tra essi pochissimi gl. rossi. Gli elementi del reticolo sono ben evidenti, e presentano residui di emazie. In conclusione, se si eccettui una limitata ialinosi dei vasi (arterie centrali del follicolo) e la presenza di megalociti nei cordoni di Billroth, non si rinvengono altre alterazioni.

Nel fegato i lobuli sono distinti, non si notano alterazioni negli spazi di Kiernan, le cellule di Kupfer non presentano modificazioni; le cellule epatiche mostrano un pigmento probabilmente formalinico Non si ha iniezione dei capillari biliari.

Nelle linfoghiandole si rinvengono nei seni intermedi numerose emazie, nei vasi sanguigni aumento di linfociti in maniera considerevole. Le emazie si trovano, per quanto scarse, nel seno marginale. Si nota iperplasia dei cordoni marginali, in essi si riscontrano numerose emazie grandi e alcune del tipo megalocitico, si ha pure necrosi degli elementi del reticolo.

La proporzione dei linfociti è molto superiore al normale; oltre la necrosi si trovano alterazioni degenerative degli elementi del reticolo.

Nel rene si osserva infiltrazione peritubolare e periglomerulare di linfociti.

L'esame istologico del midollo costale mostra: numerosi focolai emorragici, scarse cellule a protoplasma fortemente basofilo non granuloso, con nucleo grosso e scarsi nucleoli; non megacariociti, scarsissimi mielociti e qualche linfocita. Numerose cellule adipose.

Riassumendo troviamo in questo caso: anemia intensissima, a decorso acuto, progressiva con leucopenia e linfocitosi relativa, anemia ribelle alle comuni cure mediche e che presenta alcuni interessanti sintomi quali: la dolenzia al fianco sinistro sintoma col quale si è iniziata la malattia, e i disturbi a carico del cuore, prodotti dalla degenerazione grassa delle fibre del miocardio che è secondaria all'anemia, diatesi emorragica, atrofia del midollo rosso, persistenza del timo, ipotrofia dei genitali e assenza dei caratteri sessuali secondari. La diagnosi di anemia aplastica criptogenetica viene posta in base alla costante e progressiva diminuzione delle emazie e dei leucociti con linfocitosi relativa e specialmente all'assenza di segni di rigenerazione da parte del midollo osseo, fatto constatabile sia dalla quasi totale mancanza di elementi immaturi della serie rossa e bianca in circolo, sia dallo scarso numero di emazie granulo-filamentose, sia dal reperto del midollo osseo.

Mentre moltissimi AA. (Eppinger, Frank, Erlich) hanno messo in evidenza come sintoma di grande importanza diagnostica per la frequenza e precocità della comparsa l'insorgere di molteplici manifestazioni cliniche di diatesi emorragica (emorragie cutanee sotto forma di petecchie e di suffusione, epistassi, monorragie, ecc.) nel nostro caso invece clinicamente si nota solo la presenza di scarse emorragie del *fundus oculi* e delle gengive; queste ultime sono apparse circa una settimana prima della morte. Al contrario all'autopsia si riscontrarono numerose suffusioni emorragiche in corrispondenza delle sierose pleurica, peritoneale ed endocardica. La mancanza completa di elementi (come si desume dall'anamnesi, dagli esami di laboratorio e dall'autopsia) che facciano ritenere questo caso dipendente o da intossicazione batterica o protozoaria, da emopatie o dai soliti veleni (benzolo, raggi X, ecc.), dimostra esser questo uno dei casi di anemia aplastica criptogenetica. È quindi interessante vedere come essa si sia sviluppata, quali condizioni da parte del paziente abbiano favorito, quali abbiano determinato l'insorgere di questa malattia.

L'esame del p. dimostra la presenza di molte anomalie costituzionali, caratteristiche (Neusser, Schridde) dello stato timolinfatico o ipoplastico ossia l'abituale colorito pallido del p. messo in rilievo dall'anamnesi, lo scarso sviluppo dei genitali, l'assenza dei caratteri sessuali secondari, la persistenza del timo, l'ingrossamento delle linfoglandole del collo e dell'inguine, la flaccidità muscolare. Quindi questo stato timico-linfatico del nostro p. ha rappresentato la causa predisponente all'insorgenza dell'anemia aplastica; tutti infatti ammettono oggi senza discussione che alcune emopatie (anemia perni-

ciosa, anemia aplastica) si insediano con grandissima preferenza negli individui i quali presentano l'abito ipoplastico.

Inoltre l'esame clinico e anatomo-patologico ha messo in rilievo oltre la presenza di lesioni dei diversi organi dipendenti dal processo morboso, un difettoso sviluppo dei genitali. La diminuita e anche forse alterata secrezione del complesso endocrino testicolo-interstiziale si manifesta principalmente con l'assenza dei caratteri sessuali secondari, fatto tanto più evidente quando lo si metta in rapporto con l'età del p. nella quale si ha l'inizio delle funzioni eso- ed endocrine delle glandole sessuali. Se mettiamo in relazione fra loro i fenomeni a carico delle glandole sessuali e le lesioni dell'anemia aplastica, vediamo innanzitutto che i primi disturbi, essendo congeniti, hanno preceduto gli altri; inoltre si può giustamente ammettere in questo caso che i fenomeni di disfunzione del complesso endocrino testicolo interstiziale, abbiano determinato l'insorgere dell'anemia aplasica. Tale ipotesi è confermata e dall'assenza di altri fattori esogeni o endogeni che abbiano determinato l'insorgere di questo quadro morboso e da un gran numero di fatti clinici e di ricerche sperimentali che mettono in luce i rapporti di dipendenza degli organi emopoietici con le glandole sessuali.

La clorosi, malattia oggidì quasi scomparsa ci fornisce in clinica un primo esempio di questo fatto. Si osservano infatti in questa malattia (che Naegeli ritiene dovuta a deficenza di sviluppo delle glandole interstiziali) diminuzione del numero delle emazie e sopratutto della quantità di emoglobina e disturbi che indicano disfunzione delle ovaie, delle glandole interstiziali, del corpo luteo, ossia soppressione delle mestruazioni, infantilismo dei genitali, assenza di molti caratteri sessuali secondari. Josam osservò che l'ablazione sperimentale nelle ovaie provoca una persistente diminuzione della quantità di emoglobina, mentre l'innesto di sostanza ovarica dava luogo ad una generale reazione del midollo, sopratutto a carico delle cellule mieloidi, reazione che si manifestava con una deviazione a sinistra della formula di Arneth e con la comparsa in circolo di forme giovanili.

Recentemente Morawitz, Nagy e Gross hanno portato nuovo contributo, mediante l'osservazione clinica di numerosi casi, alla conoscenza delle correlazioni funzionali fra gli organi emopoietici e il sistema endocrino genitali. Il primo sostiene che spesso la diatesi emorragica dipende da alterazioni della funzione endocrina dell'ovaio. A conferma di questa ipotesi detto A. riferisce di avere osservato in tre pazienti affetti da ostiomalacia la comparsa di crisi intermittenti di porpora che si verificarono solo nel premestruo; due di questi casi presentavano inoltre trombopenia. Simili fenomeni descrissero parimenti Werlhoff nel primo caso della malattia che da lui prende il nome Ehrenburg Mayer. Secondo Morawitz la presenza della porpora durante il premestruo è dovuta ad un azione ormonica del corpo luteo sui vasi e sul midollo che rende manifesta una disposizione alle emorragie. Anche Nagy insiste nell'opinione che spesso molti casi di trombopenia essenziale dipendono da disfunzione delle ghiandole sessuali. Anzi egli, avendo avuto occasione di osservare alcuni casi di morbo di Werlhoff cronico, i cui sintomi anemia, diatesi emorragica, deperimento) si esacerbavano in coincidenza delle mestruazioni e che viceversa si attenuarono temporaneamente sino a scomparire quasi del tutto in seguito all'irradiazione distruttiva delle ovaie (Röentgencastrazione) costituì un nuovo quadro morboso di diatesi emorragica secondaria a disfunzione delle ovaie, che chiamò porpora disovarica. Gross

descrive un caso, che presenta molta analogia con quello del nostro p. Si trattava di una donna di 39 anni che presentava ipoplasia dei genitali e delle ipofisi e una gravissima anemia (750.000 gl. rossi, 10 % di emoglobina) con linfopenia, non vi era diatesi emorragica nè emosiderosi degli organi interni (fegato, milza, reni).

Questi esempi mostrano chiaramente in quale modo e con quale meccanismo si sia svolta nel nostro paziente l'anemia aplastica, la quale quindi, ripeto, trae la sua origine dalla disfunzione del sistema endocrino delle ghiandole sessuali il cui alterato secreto avrebbe agito sul midollo e sugli organi emopoietici nel modo che abbiano già visto agire il Salvarsan, benzolo, ecc.

A conclusione di queste mie osservazioni dirò che le cosidette anemie criptogenetiche sono spesso l'immagine di lesioni o di cattiva funzionalità degli organi interni e sopratutto delle ghiandole a secrezione interna; quindi il riconoscere e il curare a tempo queste lesioni può essere un mezzo efficace di terapia di molte malattie del sangue le quali oggi, con i mezzi a nostra disposizione, sono ritenute ancora inguaribili.

RIASSUNTO.

L'Autore descrive un caso di anemia aplastica criptogenetica in cui si presentarono pure lesioni a carico delle glandole sessuali ed emette l'ipotesi che in questo caso la malattia sia dipesa dalla disfunzione delle dette ghiandole.

BIBLIOGRAFIA.

FERRATA. *Le emopatie.*

GHIRON. *Le malattie nel sangue.*

HIRSCHFELD. *Le malattie nel sangue* (tradotto da FONTANA).

PENDE. *Endocrinologia.*

SIMMEL. *Blutkrankheiten und Konstitution.* Münch. Med. Woch., 1924, n. 35.

SCHAUMANN. *Perniziöse Anämie: Konstitution und innere Sekretion* Zeitschr. f. Ang. Anat. u. Konstitution, Bd. 6, 1926.

ID. *Welche Rolle spielt das Konstitutionelle Moment in der Pathogenese des Botriocepalus-Anämie.* Deutsche mediz. Woch., 26, 1910.

BATTAGLIA. *Le cellule interstiziali del testicolo in condizioni sperimentali.* Haematologica.

WEIDENREICH. *Die Thymus des Erwachsenen Menschen als Bildungstätte ungranulierter u. granulierter Leukocyten.* Münch. med. Woch., 1912.

SCHUSTROW. *Experimentelle Untersuchungen f. Frage ueber die Bedeutung der Konstitutionellen Moment bei der Entwicklung der perniziosen Anämie.* Zeitschr. f. Kl. Med., Bd. XCIII, Heft 4, n. 6, 1921

EICHHORST. *Ueber eigentümliche Knochenmarksbefunde bei Chloroleukämie.* Zentr. f. inn. Med., 1921, 37.

ANTONELLI. *Ricerche sperimentali intorno agli effetti della castrazione ovarica sul sangue.* Policlinico, Sez. Med., 1914, 3.

BARTELL. *Ueber die Bedeutung des Konstitutioneller Moment.* Wien. Kl. Woch., 1113, n. 44.

SIESS und SOCK. *Lynphatische Konstitution.* Wien Med. Woch., 1913, n. 8.

MARAÑON. *Der Status Thymico-Lynphaticus, die Kochersche Formel u. die endokrinenschen Affektionen.* Bol. de la Soc. Española de Biologia, III, 1911.

BORCHARDT. *Ueber das Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion u. seine Beziehungen zum Status Thymico-Lymphaticus.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1912.

SEILER. *Untersuchungen ueber den Einfluss der Thymusdrüsen auf die Blutbildung resp. das Blutibild.* Mitteil. u. Grensgebiet der Mediz. u. Chir., 1912, 24.

NAGY. *Ist es berechtig in Rahmen der haemorragischer Diathesen eine Purpura dysovarica als selbständiges Krankheitsbild anzunehmen? Kastrazionsversuche mit Ovarialbestrahlung beim chronischer Werlhoff* Zeitschr. f. Klin. Med., 1929.

HENNING. *Ueber Beziehungen der Thrombocyten zur inneren Sekretion.*
PERCHON. *Chlorotische Pubertätanämie beim Knaben Sborniklekark*, 1925-26.
ENGEL. *Ueber ein Fall von Perniziösen anämie mit gelbem Knochenmark in der Epyphisen.* Zeitschr. f. Klin. Med., 1901.
GORKE. *Auftreten von Aplastischer Anaemie nach 606.* Münch. Med. Woch., 1920, 43.
PUPPER. *Progressiv pernicious anämie or anämatosis.* Amer Journ. Med. Sciences, 1875.
HIRSCHFELD. *Ueber Schwere Anämie ohne Regeneration des Knochenmarks.* Berl. Klin. Woch., 1906.
FIRKET. *A propos d'anémie pernicieuse et anémie aplastique.* Liège Méd., n. 2, 1922.
GROSS. *Ein Fall von schwerer Chlorose mit tödlichen Ausgang.* Fol'a Haem., Bd. 30, H. 2, 1924.
SPIETOFF. *Ein Fall von aregerativen Perniziöse anämie nach 606 u. Hg. Zugleich ein Beitrag zur Reiztherapie. Heilung durch kleinste Salvarsanmenge.* Ibid., Bd. 30, H. 3, 1924.
LEUKHART. *Anamie aplastica perniciosa infolge Roentgenbestrahlung.* Nederl. Tjid. v. Geneesk., 1925.
EPPINGER. *Die Hepatolienalen Erkrankungen.*
BABONNAIX et TIXIER. *Sur trois cas d'anémies pernicieuses à type aplastique.* Bull. et Mémoires de la Soc. de Méd. des hôp. de Paris, 1913, 35.
KURPYURWEIT. *Ueber letale Anämien in Grüsenalter.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 82, Ht. 516, 1905.
BLUMENTHAL u. MORAWITZ. *Experimentelle Untersuchungen ueber postämorragische anämie und ihre Beziehungen zur aplastichen anämie.* Ibid., 1908.
MORAWITZ. *Chlorose.* Münch. med. Woch., 1910, n. 27.
RÉNAUX. *Schwere hypoplastische Anämie durch wiederholte kleine Nasenblutungen.* Med. Klin., 1909, 48.
STEINHAUS et STORDEUR. *L'anémie dite aplastique.* Arch. de Med. expérim., n. 6, 1908.
ARCANGELI. *La clorosi.* Gazz. delle Cliniche, 1912.
BLUMENTHAL. *Ueber aplastische Anämie.* Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 90, 1907.
VON NOORDEN. *Altes und neues in der Pathologie und Therapie der Chlorose.* Klin. Woch., 1895, 16.
STERNBERG. *Trombolytische Purpure und Aplastische Perniziösen Anämien bei Roentgenologen.* Deut. Med. Woch., 1923, Jg. 49, n. 3.
HUMMEL. *Knochenmark und Blutbild in ihrer Beziehungen zur aplastischen Anämien.* Zeitschr. f. Kinderheilkunde, 1922, Heft 5.
FABER KNUD. *Fall von letaler aplastische Perniziösen Anämie bei Roentgenologe.* Acta Radiol., 1923, n. 2.
VERCELLOTTI. *Anemia perniciosa progressiva aplastica da avvelenamento cronico di benzolo in operaie di fabbrica da impermeabili.* Ospedale Maggiore, Milano, 1928, 16.
NAEGELI. *Ist die perniziöse Biermersche Anämie eine Konstitutionellen Krankheit?* Folia Haem., 1927, Bd. XXIV.
ID. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.*
JOSAM. *Ueber den Einfluss der Ovarien auf die Blutbildung.* Zeitschr. f. Klin. Med., 107, 1923.
ROTHLEN. *Ueber den Einfluss von Corpuslutienestrakt auf die Eritropöse bei kunstlichen anämisierte Kaninchen.* Pflüg. Arch. f. die ges. Physiologie, Bd. 193, 1921.
PERRIN et HANNS. *Les glandes à sécrétion interne et le sang.* Progr. méd., Jg. 50, n. 46, 1922.
NAGY. *Ueber das Problem der Hämorragischen Sindroms und seine Konstitutionellen Beziehungen.* Deutsch. med. Woch., 1928, n. 18.
MEO COLOMBO. *Le modificazioni del sangue nella radioterapia della tiroide e dell'ipofisi.* Policl., Sez. Med., 1925.
PHILIPTSCHENSKO. *Zur Frage der Panmielophtisis und Agranulocytosis.* Zeitschr. f. Klin. Med., 1929.

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. ASCOLI †, dir. — A. POZZI, resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Luglio 1931 - IX Num. 7

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI †
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto da S. E. il Prof. ANTONIO DIONISI

Il reperto del sangue nell'infezione malarica recidiva

(con una Tavola a colori)

per il Prof. SALVATORE PASTORE
libero docente di patologia speciale medica nella R. Università di Roma.

Scopo del lavoro.

Notevole importanza ha lo studio del reperto parassitario nella infezione malarica recidiva sia nel periodo di latenza della infezione, sia durante l'attacco febbrile.

L'argomento che assume maggior valore in quanto è intimamente collegato non solo alla dottrina dell'immunità, ma anche a quella della patogenesi delle recidive, mi ha sospinto ad addurre alcune fra le molte osservazioni personali compiute sul sangue di malarici recidivi, con l'intendimento di rivolgere questo studio piuttosto complesso ai seguenti scopi:

1) mettere nel dovuto risalto le alterazioni parassitarie degenerative osservate nella infezione malarica recidiva, cercando di chiarire fin quanto è possibile, il significato che va ad esse attribuito;

2) indagare la importanza che queste stesse alterazioni possono avere nei riguardi della malaria latente;

3) studiare la parte che può essere ad esse assegnata nella formazione di certe macchie o punteggiature che si rilevano nei globuli rossi non infrequentemente nella malaria recidiva.

Ricerche personali. Studio dei preparati. Particolarità rilevate.

Come è ben chiaro, mi fu di sprone in questo studio l'interesse notevole che ha l'argomento, non soltanto dal lato dottrinario, ma sopratutto dal punto di vista pratico.

I metodi di colorazione seguiti sono i seguenti:

1) metodo comune di Giemsa;

2) metodo di Brug;

3) metodo Giemsa al carbonato di potassio.

Per la descrizione di questi metodi e per la modificazione da me indotta al metodo di Brug, rimando al mio lavoro riportato nella bibliografia « Le modificazioni morfologiche dei globuli rossi nelle diverse specie di infezione malarica. I granuli di Schüffner e le macchie di Maurer ».

4) mio speciale metodo di colorazione dei parassiti della malaria (Rendiconto della R. Accademia Naz. dei Lincei. Classe di Sc. fisiche, matematiche e naturali. Est. vol. IX, sez. 6ª, 1° sem., fascicolo 8, 1929, VII).

Le osservazioni che si riferiscono riguardano pertanto soggetti malarici recidivi.

Ad evitare una prolissa esposizione che non riuscirebbe interessante nei suoi dettagli, per ciascuna serie di ricerche riferirò soltanto alcune delle osservazioni compiute e solamente di alcune riporterò i disegni più dimostrativi.

Per quanto riguarda il *pl. vivax*, esso apparisce in alcuni casi di forma anulare con citoplasma spesso, pochissimi granuli di pigmento, due granuli di cromatina periferici. Attraverso l'anello traspare il discoplasma del globulo rosso. Caratteristica è la scarsezza di cromatina accumulata a forma di castone nell'anello e la forma di riposo assunta e lo spessore del citoplasma. Il globulo rosso non è considerevolmente aumentato di volume. La forma parassitaria occupa però più di un terzo di esso (fig. 1).

Altra volta il parassita assume una strana forma come a racchetta, con impugnatura obliqua ed il bastone d'impugnatura è la parte più considerevole della forma parassitaria. La cromatina è riunita in un blocco unico, circondata da un alone chiaro (fig. 2).

Ovvero il parassita apparisce fissato in movimento ameboide in globulo rosso aumentato di volume, pallido, con cromatina sparsa in granuli e citoplasma in alcuni punti più spesso, in altri più tenue dell'ordinario e pigmento irregolarmente distribuito (fig. 3).

In altri casi si osserva il pigmento in grossi granuli e la cromatina in granuli fini, costituenti una specie di fiore disposto con un alone chiaro tra gli smembramenti del citoplasma del parassita (fig. 4).

Questo smembramento del citoplasma è ben marcato ed è più grande di dimensioni in altri parassiti, nei quali la cromatina si mostra accumulata ad elica o ad alette di diversa lunghezza (fig. 5).

Non di rado la forma parassitaria si mostra contratta, con citoplasma più denso, pigmento in granuli diffusi nella massa citoplasmatica e cromatina riunita alla superficie e circondata da un alone chiaro. Nel citoplasma si osservano pure dei granuli che però non hanno la reazione dei granuli di Schüffner, avendo assunto il colore bleu cera pallido (fig. 6).

Più spesso si nota raggrinzamento del citoplasma del parassita con diffusa pigmentazione nel corpo del citoplasma stesso, mentre la massa di cromatina è riunita in gruppi di finissimi granuli alla periferia. Nel citoplasma del globulo rosso si osservano granuli simili a quelli della figura precedente, che non hanno la reazione dei granuli di Schüffner, avendo assunto il colore bleu pallido (fig. 7).

Altra volta veri granuli di Schüffner appaiono nel citoplasma del globulo rosso che dimostra due zone distinte: una periferica più densa, sotto forma di un sottile filo e una più pallida, granulosa, in rapporto con la forma parassitaria. Il pigmento è in grossi granuli, il citoplasma è raggrinzato e più compatto, donde forse il mancato smembramento (fig. 8).

Degna di nota è la osservazione di una forma parassitaria che è scissa in due corpi. Nel tratto della scissione si nota assottigliamento e formazione di fili del citoplasma. Le due forme conservano ciascuna la propria cromatina sotto forma di chiodo nel frammento inferiore e di piccola massa rotonda e in parte in granuli nel frammento superiore. I granuli di pigmento sono irregolarmente disposti nella massa citoplasmatica (fig. 9).

Caratteristico è il fenomeno di massimo raggrinzamento con ispessimento che si osserva in parassiti che occupano globuli rossi scolorati. La massa citoplasmatica contiene grossi granuli di pigmento nero e piccoli granuli di cromatina, disposti in un piccolo anello tra la forma raggrinzata e un'altra porzione del citoplasma disposta come la catena di un aquilone, dopo la massa di cromatina intermedia (fig. 10).

Degne di osservazione sono anche le alterazioni nelle forme del ciclo sessuale del *pl. vivax*. Si osservano, infatti, gameti di *pl. vivax*, occupanti i 3/4 della superficie del globulo rosso e nei quali notevolissimo è il contenuto di pigmento in grossi granuli, in confronto delle forme asessuate; il citoplasma è meno spesso dell'ordinario e la cromatina è in bastoncelli lassamente disposti, costituenti una specie di nodo gordiano, e in tale quantità da far supporre che possa corrispondere a un microgametocito (fig. 11). Le osservazioni compiute nei casi di infezione a *pl. praecox* ci hanno spesso mostrato il globulo rosso non aumentato di volume, ma in parte scolorato, il citoplasma del parassita pallidissimo, con posizione centrale e propaggini laterali e la cromatina in una massa rotondeggiante, circondata da uno spazio chiaro (fig. 12).

Altra volta si nota un anello citoplasmatico molto sottile e la cromatina al margine del globulo rosso con uno spazio chiaro (fig. 13), mentre in altri casi si ha un orlo citoplasmatico sottilissimo, ma la foma è più centrale nel globulo rosso (fig. 14), e in altri, infine, il citoplasma è smembrato in granuli e la cromatina è nel contorno del citoplasma (fig. 15).

Degne di nota sono le osservazioni che mettono in rilievo questo smembramento del citoplasma del parassita. Mentre in alcuni casi il globulo rosso spinoso contiene il parassita a citoplasma tenuissimo, con tutta probabilità smembrato e colorato in azzurro cielo, e la cromatina è costituita da un granulo circondato da un alone chiaro (fig. 16), in altri casi evidente è lo smembramento del citoplasma del parassita che appare sotto forma di un granulo e di una fine striscia, la cui congiunzione non risulta nè nella figura, nè nel preparato e la cromatina è in due granuli in mezzo a un alone chiaro, attraverso il quale non traspare il globulo rosso (fig. 17).

E infine vi sono casi in cui, mentre si ha ancora in qualche modo la conservazione della cromatina, si osserva non solo la frammentazione, ma la dispersione del citoplasma, di cui rimangono solo poche vestigia (fig. 18). In altri preparati il citoplasma del parassita apparisce interrotto e costituito da due segmenti ad arco di cerchio, di spessore diverso, che limitano uno spazio rotondeggiante, attraverso il quale traspare l'emoglobina del globulo rosso, mentre la cromatina è sotto forma di massa rotondeggiante uniformemente tinta in rosso (fig. 19).

Altre volte, oltre la sottigliezza del citoplasma del parassita, si nota anche la piccolezza della massa cromatinica e il globulo rosso è in parte vacuolizzato (fig. 20).

Queste formazioni vacuolari si notano frequentemente in globuli rossi spinosi (fig. 21).

Nelle forme gametiche si rileva scarsissima quantità di cromatina, malgrado il rilasciamento del pigmento (fig. 22).

Dimostrative sono pure le osservazioni compiute nei riguardi del *pl. malariae*. In una forma che di proposito riportiamo per la sua irregolarità, il parassita contenuto in un globulo rosso rimpicciolito ha contorni indecisi, il suo citoplasma è disposto a diapason con due branche tinte in azzurro cielo, e la cromatina più scura e più densa si trova nel punto di congiunzione delle branche. Tutta la forma parassitaria è situata in una parte scolorata del globulo rosso che la circonda e nella quale, al limite della parte colorata, si osservano fini granuli tinti in rosso. Il pigmento non è visibile (fig. 23).

Non meno irregolare è la figura che riproduce in un globulo rosso molto rimpicciolito per raggrinzamento un parassita con citoplasma costituito da due anelli che si toccano in un tratto del loro contorno e nell'anello più piccolo è disposta la cromatina in una massa ovoidale (fig. 24).

Ancora più eccezionale e per la mancanza di pigmento e per i caratteri che si riportano, è la figura successiva, nella quale si riconosce un'emazia, senza raggrinzamento, con un grosso vacuolo nella sua porzione centrale. Alla periferia della superficie chiara e alla periferia del discoplasma colorato si osservano granuli azzurro cielo, a forma di piccole linee, come quelli rilevati nello studio di alcune forme di *pl. vivax*, intramezzate in qualche punto con granuli di cromatina (fig. 25).

Altra volta il parassita contenuto in un globulo rosso rimpicciolito assume una forma a trapezio col pigmento raccolto in uno dei lati maggiori del trapezio, sotto forma di blocco e la cromatina sotto forma di bastoncello che dalla superficie marginale del trapezio si estende nello spazio delimitato dai lati del trapezio stesso colorati in bleu cielo (fig. 26).

In forma di sporulazione come quella riprodotta, che occupa quasi tutto il globulo rosso, si osservano cinque masse di cromatina, irregolarmente disposte e diversamente formate e un sottilissimo contorno citoplasmatico azzurro, con fini granuli di pigmento irregolarmente disposti (fig. 27).

Degne di particolare nota sono le alterazioni osservate nelle forme gametiche, come in quella che si riproduce, contenuta in un globulo rosso piccolissimo, riconoscibile per il fine contorno tinto dall'eosina. Speciale

considerazione merita la massa citoplasmatica del parassita che è come costituita da un aggregato di granuli abbastanza compatti, colorati in azzurro cielo che contiene presso l'estremità di uno dei diametri un accumulo di fini granuli rossi cromatinici e alla periferia alcuni granuli di pigmento nero (fig. 28).

Altre ricerche furono infine compiute per accertare la eventuale presenza dei granuli di Schüffner e delle macchie di Maurer in eritrociti infetti rispettivamente a *pl. vivax* e a *pl. praecox*, ed anche in eritrociti non infetti.

Nel caso di infezione recidiva a *pl. vivax*, abbiamo potuto osservare di frequente granuli di Schüffner in emazie con parassiti a citoplasma retratto, con granuli di pigmento piuttosto abbondante e cromatina scissa dalla massa parassitaria e posta sull'orlo del globulo rosso, da cui sta come per fuoriuscire (fig. 29).

Ma abbiamo altresì osservato, sebbene assai più di rado, granuli tipo Schüffner in emazie non parassitifere (fig. 30).

Per quanto riguarda la infezione recidiva a *pl. praecox*, abbiamo potuto constatare la presenza di macchie di Maurer in numero di 5-6, ben distanziate, intensamente colorate in rosso, in emazie parassitifere, contenenti una forma parassitaria alla periferia del globulo rappresentata da un caratteristico anello ricco di cromatina (fig. 31), anche se l'anello è più tenue e più scarsa è la cromatina (fig. 33). Ma abbiamo potuto anche osservare macchie di Maurer con gli stessi caratteri in globuli rossi non parassitiferi che si trovano pure riportati nella tavola annessa (fig. 32 e 34).

Conclusioni che scaturiscono dalle ricerche personali.

Dal complesso delle osservazioni personali e dallo studio dei relativi preparati possono essere brevemente riassunte le seguenti conclusioni:

1) Per quanto riguarda il *pl. vivax* caratteri comuni alle forme di questo parassita sono:

a) nei preparati disseccati il citoplasma del parassita appare di frequente come ispessito. Così pure nei preparati suddetti non si rilevano segni di vivaci movimenti avvenuti durante la vita e che rimangono fissati nei preparati sotto forme svariate di appendici, di pseudopodi, ecc.;

b) minore contenuto di cromatina nucleare;

c) maggiore quantità e grandezza dei granuli di pigmento che nelle forme parassitarie delle infezioni primitive:

d) facilità di completo smembramento;

e) difficoltà di mettere in evidenza i granuli di Schüffner che sembrano sostituiti da granulazioni a tinta bleu chiaro.

f) nelle forme gametiche sembra elemento differenziale costante la gran quantità di pigmento e la maggiore quantità di cromatina rispetto alle forme asessuali.

2) Per quanto si riferisce al *pl. praecox* si è notato:

a) irregolarità nella massa del citoplasma, che si riduce talora a sottilissimi fili, alternati nella circonferenza da nodi di maggiore spessore;

b) scarsezza di cromatina nucleare;

c) smembramento del citoplasma, ma, mentre nel *pl. vivax*, il raggrinzamento e consecutivo ispessimento del citoplasma è la regola, nel *pl. praecox* il fatto più comune è la dispersione e la dissoluzione del citoplasma del parassita;

d) frequente vacuolizzazione dei globuli rossi, sia parassitiferi, sia non parassitiferi;

e) nelle forme gametiche si è notato rilasciamento del pigmento e assai scarsa quantità di cromatina.

3) Nei riguardi del *pl. malariae* si è potuto notare:

a) apparente diminuzione di spessore del citoplasma in alcuni tratti, mentre in altri è più denso;

b) scarsezza della cromatina nucleare;

c) scarsezza del pigmento;

d) smembramento della massa citoplasmatica;

e) irregolarità dei merozoiti nelle forme in schizogonia; povertà di cromatina e scarsezza e irregolarità di distribuzione del pigmento in queste stesse forme;

f) nelle forme gametiche colpisce la riduzione della cromatina e la scissione granulare del citoplasma.

4) Sia pertanto che si tratti della specie *vivax* o di quella *praecox* o del *pl. malariae*, il citoplasma del parassita è quello che primieramente o più visibilmente mostra le note degenerative da noi descritte e, come abbiamo notato, va soggetto a disgregazione, onde dalla sua massa si distaccano piccoli frammenti a forma di particelle minutissime o di prolungamenti varî o di piccole sferule o di punti più fini che rendono macchiata o punteggiata la superficie del globulo rosso.

5) Queste macchie potrebbero rappresentare residui di parassiti. Però dal punto di vista pratico non siamo ancora in grado di assegnare ad esse valore per l'accertamento. Esse si osservano in tutte e tre le specie di parassiti, per quanto siano più frequenti nel *pl. vivax*. Oltre che nei globuli rossi infetti, esse si notano con caratteri del tutto identici anche in globuli rossi non parassitiferi degli stessi preparati.

6) Anche i granuli di Schüffner possono osservarsi in globuli che non contengono parassiti, ma essi rappresentano un reperto molto più raro rispetto alle macchie sopra descritte.

7) Nemmeno frequente, ma assai significativa è pure, secondo le nostre osservazioni, la constatazione delle macchie di Maurer non solo in globuli parassitiferi, ma particolarmente in quelli non parassitiferi. Il loro numero, secondo le nostre ricerche, non è in rapporto con la presenza o l'assenza del parassita, trovandosene talvolta scarse in globuli parassitiferi e abbastanza numerose in globuli rossi non parassitiferi.

*
* *

Nella malaria recidiva alterazioni degenerative, sia nella fase asessuale che in quella sessuale del parassita, furono pure messe in evidenza dal Di Renzo in un suo pregevole lavoro. Le nostre osservazioni confermano in massima le sue. Ma noi teniamo particolarmente a far risaltare che il citoplasma del parassita si dimostra per lo più smembrato. Dalle nostre osser-

vazioni risulta pure che la cromatina è esigua e colpita da alterazioni regressive ed anche il pigmento è irregolarmente distribuito. Alterazioni degenerative sono state da noi riscontrate anche nelle forme di moltiplicazione, nelle quali si rileva irregolarità e piccolezza dei merozoiti, povertà di cromatina, scarsezza e irregolarità del pigmento che non si riunisce più al centro come nelle schizogonie normali, e ciascun merozoito non è più nettamente distinto e individualizzato. Infine nelle forme sessuate abbiamo notato scissione granulare del citoplasma, rilasciamento del pigmento, riduzione della cromatina.

Le alterazioni strutturali che, come provano le nostre osservazioni, colpiscono il parassita in tutte le fasi del suo accrescimento, rivelano le modificazioni regressive del parassita e dal punto di vista clinico offrono la possibilità di spiegare la irregolarità degli accessi e lo stesso decorso benigno della infezione recidiva.

Contro questo modo di vedere potrebbe addursi il fatto, ripetutamente constatato da parecchi osservatori, del reperto parassitario positivo anche abbondante, con presenza nel sangue periferico di forme in moltiplicazione, in soggetti che non hanno febbre. In base a tali constatazioni si potrebbe, invero, ritenere provata una certa indipendenza del reperto parassitario dalla reazione febbrile e perciò non accordare importanza alle modificazioni regressive del parassita per spiegare le irregolarità della febbre e il decorso di essa che caratterizzano le recidive.

Ma non può sfuggire la eccezionalità del reperto parassitario senza febbre e la difficoltà di darne una spiegazione, tanto più che la moltiplicazione del parassita senza febbre rappresenterebbe la più patente contraddizione alla legge di Golgi. Perciò il fatto, per quanto degno di interesse, è allo stato attuale delle nostre conoscenze, da porsi fra le evenienze eccezionali e quindi come si mette finora in rapporto la vita del parassita con il ciclo febbrile, sembra lecito di mettere in rapporto la vita morfologicamente alterata del parassita con la irregolarità delle manifestazioni morbose.

Ma noi dobbiamo anche indagare se e quale parte le alterazioni degenerative descritte possono avere nella interpretazione dei periodi della latenza parassitaria.

Dagli AA. sono state addotte osservazioni di manifestazioni febbrili malariche senza che sia possibile ritrovare parassiti all'esame del sangue periferico. Così che, mentre vi sono casi che riuniscono in sè due termini apparentemente antitetici: *assenza di febbre, presenza di plasmodi nel sangue in diverso stadio di sviluppo*, due altri termini opposti a questi, ma apparentemente non meno contraddittori si possono notare nei periodi della latenza parassitaria e cioè: *presenza di manifestazioni febbrili malariche, assenza di parassiti all'esame del sangue.*

Il nostro maestro Prof. Marchiafava aveva già richiamato l'attenzione sul fatto che possono occorrere casi di infezione estivo autunnale, nei quali non si riesce a trovare parassiti nel sangue periferico, come può avvenire al principio dell'attacco febbrile, ma « per autorizzare il medico a parlare di risul-
« tato negativo, l'esame del sangue deve essere stato accurato, paziente sopra
« parecchi preparati ben riusciti, nei vari periodi della febbre e della api-
« ressia ».

Con queste riserve, senz'altro necessarie, non si ha qui l'intendimento di porre in dubbio la latenza parassitaria. Alla esperienza dei medici di zone malariche non sono, invero, ignoti casi nei quali, nonostante i tipici accessi febbrili e il constatato ingrandimento della milza e la conseguente guarigione con la cura specifica, non si riesce a mettere in evidenza i parassiti con i ripetuti esami di sangue periferico, eseguiti con la maggiore pazienza ed accuratezza.

Dimostrativo è al riguardo il caso di Simons di un malarico quartanario recidivo, che era stato a lungo ricoverato nell'Istituto di Nocht con accessi febbrili e nel quale durante la lunga degenza l'esame del sangue fu sempre negativo.

E più di tutti notevole per le speciali circostanze che lo fanno maggiormente risaltare è il caso già riportato da varî autori del chirurgo Oehlecker di Amburgo. Si tratta di un giovane tornato da trenta mesi da una colonia tedesca dell'Africa, dove, per essersi sottoposto a scrupolosa profilassi chininica, non era stato mai colpito da febbri malariche. Essendosi suo padre profondamente anemizzato in seguito ad una operazione chirurgica, egli offrì il proprio sangue per la trasfusione. Dopo quindici giorni, nel genitore che in maniera assoluta non aveva mai sofferto malaria ed aveva sempre risieduto in zona indenne da malaria, insorgono accessi febbrili con presenza nel sangue di *pl. vivax*, accertata da Mülhens, mentre nel figlio l'esame del sangue fu sempre negativo, anche con il metodo della goccia spessa.

A spiegare pertanto il fenomeno della latenza parassitaria si è a tutta prima pensato che, se il reperto parassitario del sangue periferico è negativo, ciò si deve al fatto che l'accumulo parassitario, in questi casi, avviene nell'area vascolare dei visceri (milza, midollo osseo, ecc.).

Ma le ricerche e i raffronti compiuti da De Cristina tra il reperto parassitario del sangue periferico e quello del midollo osseo nei bambini, dimostrarono che non esistono differenze notevoli nei casi di infezione a *pl. praecox*.

Però, pur accordando valore a queste osservazioni, non si può disconoscere la difficoltà di prelevare dagli organi sangue contenente parassiti sia dai capillari o dai cordoni di Billroth nella milza, sia dai capillari del midollo delle ossa, in quanto che l'accumulo rende difficile l'aspirazione del sangue, specialmente dei globuli rossi parassitiferi. Si sa difatti che questi, analogamente ai batteri accumulati nei capillari, possono diventare preda degli endoteli, in qualunque fase di accrescimento e perciò non essere facilmente asportabili.

E neppure le alterazioni degenerative da noi descritte nella malaria recidiva possono renderci conto della latenza parassitaria.

Ma per assolvere totalmente il compito a cui è rivolto questo studio, ci resta ancora a considerare la parte che nella malaria recidiva le stesse alterazioni degenerative dei parassiti hanno nella produzione delle macchie e punteggiature che possono rilevarsi nei globuli rossi, mentre all'esame del sangue periferico si ha un reperto parassitario scarsissimo.

A questo proposito va ricordato che Plehn sottopose ad una rigorosa critica le interpretazioni date sulle granulazioni basofile. Egli afferma che

l'opinione di Ehrlich e Grawitz che le emazie macchiate fossero l'espressione di una degenerazione o di una metamorfosi regressiva, non corrisponde al comportamento straordinariamente diverso della punteggiatura nella malaria e nell'anemia malarica, perchè i granuli, secondo le sue osservazioni, diminuivano sempre più e scomparivano completamente quanto più grave era l'alterazione del sangue; ciò che allontana, egli dice, sempre più l'idea che le granulazioni potessero rappresentare un processo degenerativo.

Nè, soggiunge Plehn, le granulazioni basofile possono ritenersi come manifestazioni embrionali, e cioè che nell'anemia malarica giungono nella circolazione globuli rossi immaturi, non completamente snucleati, per coprire le perdite create dall'anemia, poichè, se così fosse, egli fa notare che si dovrebbero osservare eritroblasti più frequentemente nella circolazione generale, e si dovrebbero trovare forme di passaggio fra il nucleo intatto degli eritroblasti e le granulazioni basofile, come avviene in altre anemie, mentre un tale riscontro nella malaria manca, sia nel sangue periferico, sia nel midollo osseo, che egli stesso ebbe cura di esaminare. E nemmeno può ritenersi, a suo giudizio, che i granuli siano in rapporto con la colorazione policromatofila, perchè tale spiegazione potrebbe essere sufficiente solo per i casi nei quali le emazie punteggiate accompagnano un'anemia più o meno grave, mentre si trovano anche in altre anemie con un contenuto normale, o quasi, di emoglobina.

Secondo la descrizione di Plehn e i disegni riportati nella tavola annessa alla sua pubblicazione, questi granuli appaiono in globuli rossi intatti, come macchie colorabili basicamente con tutti i colori nucleari, e perciò egli li chiama *granuli cariocromatofili*. Sono macchie rotonde, nettamente delimitate, il loro diametro può superare appena la grandezza di mezzo micromillimetro; possono essere isolate, oppure in 2-6 nella stessa cellula; frequente e caratteristico è l'ordinamento di esse a paio, mentre la loro grandezza nella stessa cellula non è sempre la stessa. Pertanto egli è indotto a sospettare in questi granuli una forma di latenza dei parassiti malarici e quindi la loro presenza in un soggetto apparentemente sano costituisce, secondo Plehn, un segno sicuro di una infezione malarica anche di anni precedenti, oltre che la possibilità dell'apparire in ogni tempo di attacchi di febbre senza l'intervento di una nuova infezione, mentre con la stessa sicurezza la scomparsa dei granuli rappresenta per questo A. il segno dell'esaurimento dell'infezione.

Posteriormente Schilling si soffermò sul valore della punteggiatura basofila nella diagnosi della malaria. Egli nota che parecchi AA. avevano pensato di utilizzare per la diagnosi il forte aumento dei grandi mononucleati. Stephens e Cristophers consideravano, infatti, come dimostrativa per la malaria una percentuale del 15 % dei grandi mononucleati, Ziemann introduce già una terapia chininica nella percentuale del 10 % e Ross e Thomson credono persino di poter riconoscere il ciclo latente della malaria dagli aumenti periodici dei mononucleati. Schilling ritiene che per la diagnosi di malaria il quadro ematologico è caratteristico quando si badi e alla mononucleosi e alla punteggiatura basofila, della quale egli fa risaltare il valore pratico molto alto. Però, contrariamente a Plehn, egli non considera come parassiti malarici i granuli bleu da lui osservati nei casi di malaria.

Engel, invece, in base alle ricerche da lui compiute, afferma di non aver potuto riconoscere alcun rapporto tra malaria e punteggiatura basofila, la quale fu da lui trovata soltanto nel 20 % dei casi, nei quali altre alterazioni del sangue indicavano gravi disturbi anemici.

Da parte nostra, la descrizione fatta da Plehn non autorizza a ritenere che le alterazioni da lui osservate corrispondano a parassiti e in ogni modo la descrizione stessa garantisce una sicura differenza fra i granuli cariocromatofili e le macchie da noi descritte. Le macchie, infatti, da noi osservate, rappresentano piccoli frammenti a forma di sferule, di fili o di prolungamenti, la cui grandezza varia fino a quella di piccoli granuli. Esse verosimilmente si distaccano dal parassita in seguito alle alterazioni degenerative che esso subisce nella malaria recidiva e possono permanere nel globulo anche se il parassita lo ha abbandonato. Però praticamente non si può con sicurezza dalla loro presenza accertare l'infezione malarica. Non pertanto bisogna notare che nelle infezioni recidive risultano frequenti tali reperti costituiti da macchie endoglobulari che rappresentano con verosimiglianza frammenti e residui del citoplasma del parassita o che consistono in granuli di cromatina aggregati in maniera diversa, a catena o costituenti forme varie con contorno azzurro cielo, irregolare più o meno manifesto. E la frequenza di tali reperti coincide con la presenza di parassiti talora rarissimi e di difficile constatazione. Da ciò credo di essere autorizzato ad esprimere l'avviso che i reperti menzionati debbano eccitare l'accertatore a proseguire le ricerche o nello stesso striscio o in altri allestiti in periodi di tempo diverso, nella presunzione che possano rinvenirsi forme parassitarie sicure. E ciò tanto più se si pensa a quanto tuttodì si verifica nella pratica giornaliera e cioè al fatto che il malarico recidivo, già familiarizzatosi col rimedio specifico, spesso si è già spontaneamente, fin dal primo inizio, chinizzato e solo più tardi cade sotto la osservazione del medico; e quindi i reperti su descritti potrebbero restare giustificati sia dalle alterazioni degenerative a cui vanno soggetti i parassiti nella infezione recidiva, sia dall'azione esercitata su di essi dal chinino.

CONCLUSIONI GENERALI.

I risultati delle ricerche compiute e la esposizione critica che ad esse abbiamo fatto seguire ci permettono le seguenti conclusioni:

1) Nella infezione malarica recidiva, sia nel periodo di latenza, sia durante l'attacco febbrile, sono state da noi riscontrate modificazioni di struttura di natura degenerativa, che colpiscono il parassita in tutte le fasi del suo accrescimento.

2) Speciale significato ha dal punto di vista clinico la constatazione delle forme degenerative della fase asessuale, perchè questo reperto può renderci conto della irregolarità degli accessi recidivi e del decorso benigno della infezione recidiva.

3) Per queste alterazioni, a cui sono soggetti nella malaria recidiva, i parassiti vanno incontro alla frammentazione, e forse anche alla separazione dai globuli rossi che li ospitano.

4) Il reperto parassitario nei « portatori di malaria » non assume sempre il significato fino ad oggi ad esso attribuito. La stessa presenza di una

notevole carica parassitaria e anche di forme di moltiplicazione non basta a far prevedere, in tutti i casi, un accesso imminente e, viceversa, la constatazione dell'assenza nei preparati di parassiti nel sangue anche di organi interni (milza) non garantisce, in tutti i casi, da nuovi accessi febbrili.

5) Le nostre osservazioni dimostrano che nel sangue di malarici recidivi trattati col chinino e anche di quelli a cui il rimedio specifico non viene somministrato e guariscono spontaneamente, si possono osservare globuli rossi infetti e non infetti, con o senza alterazioni morfologiche caratteristiche, i quali mostrano delle macchie che hanno notevole importanza dal punto di vista dottrinale e ancora più da quello pratico. Queste macchie possono essere con maggiore frequenza costituite da piccoli frammenti del citoplasma del parassita, meno frequentemente da residui della cromatina nucleare o da granuli o piccoli ammassi di pigmento.

6) Queste macchie obbligano a ricerche più accurate, diligenti e ripetute.

7) Anche i granuli di Schüffner e le macchie di Maurer, della cui genesi e del cui significato poco conosciamo, possono permanere nel globulo rosso dopo la dissociazione dei merozoiti, ma costituiscono un reperto raro rispetto alle macchie innanzi descritte.

8) Questo nostro studio mette ancora più in risalto la importanza che ha l'esame del sangue nella diagnosi della malaria, anche quando esso riesca negativo per i parassiti e dimostra che non bisogna irrigidirsi nell'esito negativo dell'esame del sangue praticato in un solo momento, quando nella osservata assenza del parassita, possono risultare alterazioni tali del sangue da indurre sospetto di malaria.

RIASSUNTO.

La irregolarità degli accessi recidivi e il decorso di solito benigno della infezione malarica recidiva, sono secondo l'A., in rapporto con le modificazioni di struttura, che egli mette in rilievo, di natura degenerativa che si osservano nel parassita. Tali modificazioni degenerative, anche se il rimedio specifico non è stato somministrato, possono dar luogo a un distacco dal parassita di piccoli frammenti, che, a mo' di macchie, possono permanere nel globulo, anche dopo che il parassita lo ha abbandonato. Queste macchie non rappresentano un indice sicuro della infezione malarica, ma obbligano a ricerche ripetute e sempre più accurate, poichè esse coincidono frequentemente con la presenza di parassiti rarissimi e di difficile constatazione. L'argomento richiama pure i casi di « portatori di malaria » nei quali, nonostante la presenza di plasmodi nel sangue in diverso grado di sviluppo, manca la febbre, e anche quegli altri casi caratterizzati, al contrario, da assenza di parassiti all'esame del sangue e da manifestazioni febbrili.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

FIG. 1. — *Pl. vivax*. Ispessimento del citoplasma.

FIG. 2. — *Pl. vivax*. Strana forma di parassita.

FIG. 3. — *Pl. vivax*. Ispessimento del citoplasma. Cromatina in granuli.

FIG. 4 e 5. — *Pl. vivax*. Smembramento marcato del citoplasma. Cromatina in fini granuli o accumulata ad elica.

FIG. 6 e 7. — *Pl. vivax*. Raggrinzamento del citoplasma. Pigmentazione diffusa. Granuli simili a quelli di Schüffner a tinta bleu pallida.

FIG. 8. — *Pl. vivax*. Raggrinzamento del citoplasma. Pigmento in grossi granuli. Granuli di Schüffner.

FIG. 9. — *Pl. vivax*. Scissione del citoplasma in due masse distinte, riunite da fili di citoplasma.

FIG. 10. — *Pl. vivax*. Raggrinzamento e divisione del citoplasma. Pigmento in grossi granuli. Cromatina in granuli fini che sta per fuoriuscire dal globulo rosso.

FIG. 11. — Gamete di *pl. vivax*. Citoplasma meno spesso. Cromatina rilasciata. Pigmento notevole in grossi granuli.

FIG. 12. — *Pl. praecox*. Citoplasma ad anello pallidissimo con propaggini laterali.

FIG. 13 e 14. — *Pl. praecox*. Orlo citoplasmatico sottilissimo. Cromatina sul margine del globulo nella fig. 13.

FIG. 15. — *Pl. praecox*. Smembramento del citoplasma.

FIG. 16 e 17. — *Pl. praecox*. Dissoluzione del citoplasma.

FIG. 18. — *Pl. praecox*. Completa dispersione del citoplasma. Conservazione della cromatina.

FIG. 19. — *Pl. praecox*. Citoplasma a due archi di cerchio di spessore diverso. Cromatina raccolta in massa.

FIG. 20. — *Pl. praecox*. Sottigliezza del citoplasma. Scarsezza della cromatina.

FIG. 21. — *Pl. praecox*. Globuli rossi spinosi vacuolizzati.

FIG. 22. — Gamete di *pl. praecox*. Rilasciamento del pigmento. Scarsezza della cromatina.

FIG. 23 e 24. — *Pl. malariae*. Strane forme a due branche allungate. Cromatina scura e densa, pigmento non visibile.

FIG. 25. — *Pl. malariae*. Granulazioni lineari alla periferia del globulo di tinta azzurra, intercalate con granuli di cromatina.

FIG. 26. — *Pl. malariae*. Forma a trapezio, di cui un lato è appena visibile. Cromatina a bastoncello. Pigmento a blocco.

FIG. 27. — *Pl. malariae*. Forma in schizogonia. Irregolarità dei merozoiti. Scarsezza di cromatina e di pigmento.

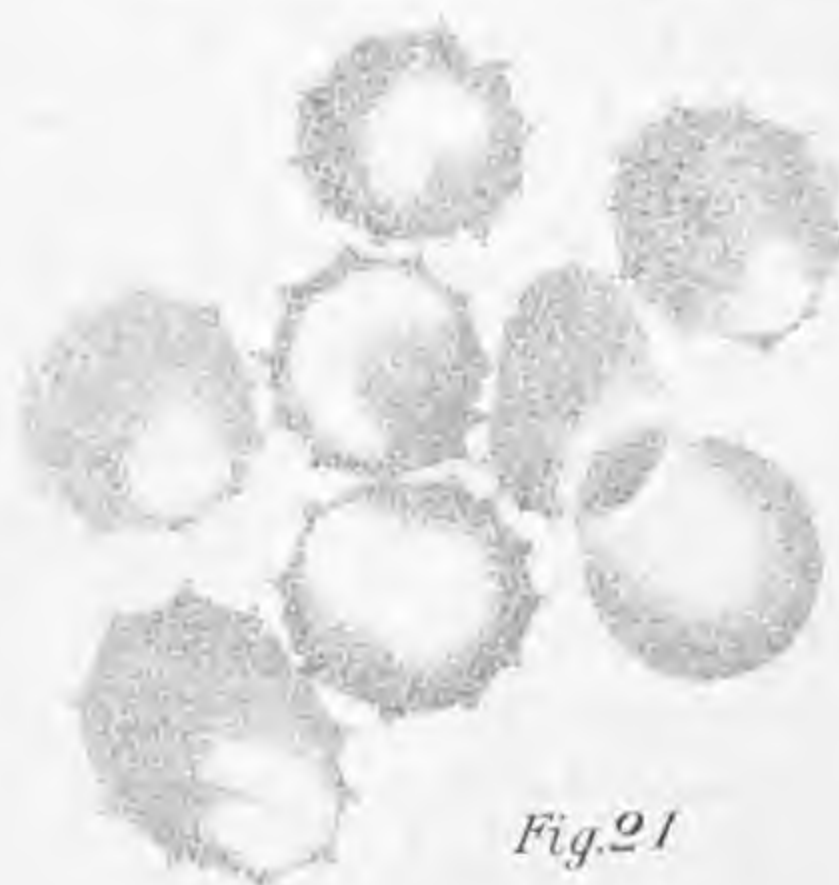
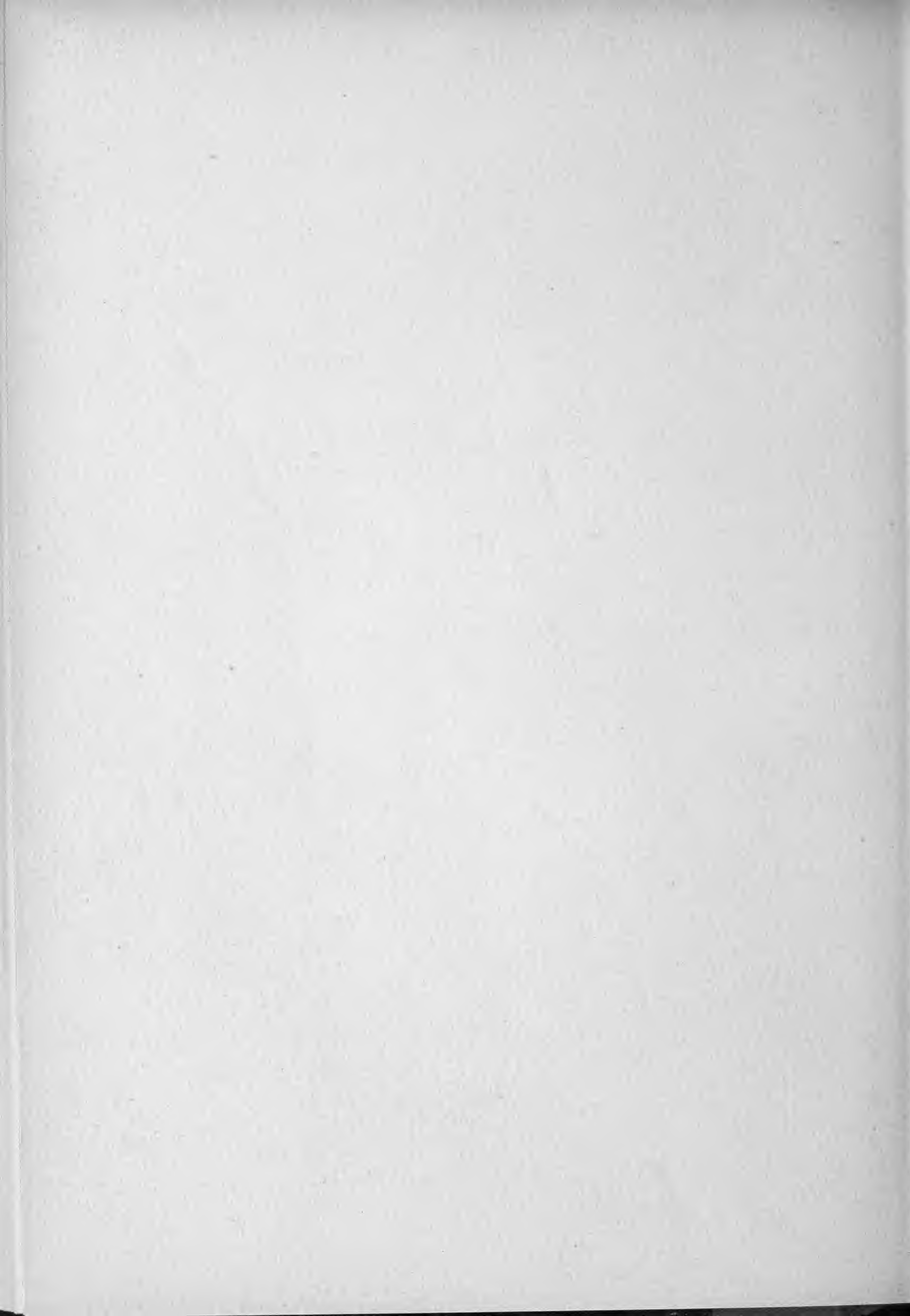
FIG. 28. — Gamete di *pl. malariae*. Scissione granulare del citoplasma. Riduzione della cromatina.

FIG. 29. — Granuli di Schüffner in emazia con parassita retratto e ispessito.

FIG. 30. — Granuli di Schüffner in emazia non parassitifera.

FIG. 31, 32, 33, 34. — Macchie di Maurer in globuli rossi parassitiferi e non parassitiferi.

BIBLIOGRAFIA.

1. ASKANAZY S. *Ueber einen interessanten Befund bei rapid letal verlaufender perniciöser Anämie* Zeitschr. f. Klin. Medizin, Bd. XXI, S. 415, 1892.
2. CRAIG. *Latent and masked malarial fevers*. Med. Record, 15 febbr. 1902.
3. ID. *The pathology of latent malarial infection as observed at autopsy*. American Medicine, 1903.

4. ID. *Observations upon latent and masked malarial infections with an analisis of 395 cases.* Ibid., 1904

5. DIONISI A. *Sulle alterazioni anatomo-patologiche della malaria dei bovini.* Soc. Ed. Dante Alighieri, Roma, 1908.

6. ID. *Sullo stato attuale della lotta contro la malaria.* Giorn. di Med. Mil., 1920, fasc. VIII.

7. ENGEL C. S. *Weist basophile Punktierung in den roten Blutkörperchen auf Malaria hin?* Deutsche Mediz. Woch., 1918.

8. EHRLICH und LAZARUS. « *Die Anämie* » Bei Alfred Hölder. Wien, 1898.

9. GABRITSCHEWSKY G. *Klinische hämatologische Notizen.* Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XVIII, Nr. 5, 1890.

10. GARIN. *Sur la génèse du paludisme.* Presse méd., 1917, n. 31.

11. GHIRON. *Sulla malaria latente.* Policl., Sez. Prat., 1919, p. 1107.

12. GOLGI. *Azione della chinina sui parassiti malarici.* Rend. Istituto Lombardo di scienze e lettere, 1892.

13. GRAWITZ. *Klinische Pathologie des Blutes,* 1896

14. ID. *Ueber körnige. Degeneration der roten Blutzellen.* Deut. med. Woch., 1899, n. 36.

15. KAMINER S. u. ZONDEK H. *Ueber Malariatraeger.* D. M. V., 1917, n. 14.

16. KOCH R. *Reiseberichte,* 1899 *Sowie: Aerztliche Beobachtungen in den Tropen.* Vortrag gehalten in der Abteilung Berlin-Charlottenburg der deutschen Kolonial-Gesellschaft.

17. MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *La infezione malarica.* Vallardi.

18. MANNABERG. *Malariakrankheiten.* Wien, 1893 e 1899.

19. MARIOTTINI. *Annotazioni cliniche e endemiologiche sulla malaria nei bambini a Pavia.* Boll. Soc. Med. di Pavia, 1898.

20. OECHLECKER. *Uebertragung latenter Malaria bei direkter Bluttransfusions.* Deut. med. Wochenschr., 1920, n. 37.

21. PACE. *Per la diagnosi della malaria latente.* Rif. Med., 1916, n. 7.

22. PASTORE. *Le modificazioni morfologiche dei globuli rossi nelle diverse specie di infezione malarica. I granuli di Schüffner e le macchie di Maurer.* Policlinico, Sezione Medica, 1927.

23. PEWNY W. *Precipitinversuche bei malaria.* M. Kl. W., 1918, n. 7.

24. PLEHN A. *Beiträge zur Kenntnis von Verlauf und Behandlung der tropischen Malaria in Kamerun.* Berlin bei Hirschwald, 1896.

25. ID. *Zur vergleichenden Pathologie der schwarzen Rasse.* Virchow's Arch., Bd. CXLVI, 1896, Voltrag, gehalten in der 68. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte su Frankfurt a. M. Sektion für Tropenhygiene.

26. ID. *Die Blutuntersuchung in tropischen Fiebergegenden and ihre praktische Bedeutung.* Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. I, Heft 1, 1897.

27. ID. *Ueber Tropenanämie und ihre Beziehungen zur latenten und manifesten Malariainfektion.* Deutsche med. Woch., 1899, ut. 28-30.

28. ID. *Weiteres ueber Malaria-Immunität und Latenzperiode* Jena, Verlag von G. Fischer, 1901.

29. ID. *Die Malaria der Afrikanischen Negerbevölkerung, besonders mit Bezug auf die Immunitätsfrage.* Ibid., 1902

30. ROMANOWSKY. *Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria.* St. Petersbourg. 1891.

31. REICHENOW. *Sobre el problema de la immunitad de los negros contra el paludismo.* Boll. instr. Nac. Hig. de Alfonso XIII, 1917, vol. 13, n. 49.

32. RODENWALDT. *Immunität gegen Malaria bei Negern.* Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 18, 1914.

33. ROSS. *The principle of repeated medication for curing infections.* Br. med. Journ., 1921, July 24.

34. SCHILLING V. *Die Malaria Diagnose im Blutpräparat ohne Parasitenbefund.* Deutsch. med. Woch., 1918.

35. SMITH. *Note on blackwaterfever.* Centralblatt für Bakteriologie u. Parasitenkurde, 1898, Bd. XXIV, p. 98.

36. ZIEMANN. *Ueber Malaria und andere Blutparasiten.* Jena, 1898.

37. ID. *Ueber eingenartige Malariaparasitenformen.* Cblt. f. Bakt., Orig. 1915, Bd. 76.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI †

La resistenza emoglobinica nell'anemia perniciosa trattata con l'epatoterapia e suo valore diagnostico

per il dott. SERAFINO MANCA.

In un precedente lavoro, dopo aver riassunto le indagini eseguite da vari autori sulla resistenza emoglobinica sia nel campo fisiologico che in quello patologico, abbiamo riferito le nostre osservazioni sulla resistenza emoglobinica nella tubercolosi polmonare (1).

In questa nota esporremo i risultati ottenuti nello studio della resistenza emoglobinica nell'anemia perniciosa, prima e durante il trattamento della terapia epatica. Non ci risulta che altri autori si siano interessati di questo argomento e solo si riscontrano nella letteratura alcuni dati incompleti, che riguardano lo studio della resistenza emoglobinica di qualche caso di anemia perniciosa, senza speciale trattamento terapeutico, in un determinato periodo della malattia.

Lo studio più completo è quello di Worpel (2), il quale ha eseguito diverse determinazioni in vari stadi della malattia, rilevando un netto aumento della resistenza emoglobinica nei periodi gravi e una tendenza al ritorno ai valori normali nei periodi di remissione. I risultati ottenuti dagli altri autori, i quali si sono limitati a eseguire una sola o poche determinazioni della resistenza emoglobinica nel corso dell'anemia perniciosa, confermano in linea di massima l'aumento della resistenza emoglobinica nei periodi più gravi di tale malattia.

* * *

Le nostre ricerche, come abbiamo suaccennato, riguardano il comportamento della resistenza emoglobinica prima e durante il trattamento epatico; per ogni caso abbiamo perciò eseguito diverse determinazioni della resistenza emoglobinica nelle varie fasi di decorso della malattia.

Come metodo di dosaggio ci siamo serviti di quello di Wisler, già descritto nel nostro precedente lavoro. Contemporaneamente alla resistenza emoglobinica abbiamo proceduto al conteggio dei globuli rossi e dei globuli bianchi, eseguendo inoltre la formula leucocitaria, il dosaggio dell'emoglobina e stabilito il valore globulare.

Per la terapia epatica ci siamo serviti di fegato fresco nelle quantità che saranno indicate nei singoli casi.

---

(1) Archivio di Farmacologia sperim. e scienze affini, 1930.
(2) WORPEL. *Ueber die Hämoglobinresistenz bei Anämien.* Med. Klin., 1925, n. 49.

CASISTICA.

CASO I. — C. A., anni 45, impiegato di banca.

Nulla di interessante negli ascendenti diretti e collaterali del paziente. L'infermo a 16 anni s'ammalò di tifo durato circa due mesi e di cui guarì completamente. A 40 anni contrasse matrimonio con donna apparentemente sana, la quale ebbe due gravidanze condotte a termine. I figli godono buona salute. A 44 anni si accorse che le sue forze venivano meno; negli sforzi e nel salire le scale si stancava facilmente. Il colorito della cute e delle mucose visibili era divenuto pallido.

Consultato un sanitario, questi gli ordinò una cura ricostituente, da cui però ne ritrasse poco giovamento. Intanto le forze andavano sempre più decadendo e il colorito del viso diveniva sempre più pallido. Accusava inoltre cefalea e di quando in quando aveva qualche piccola elevazione febbrile (37°,5-37°,8). Preoccupato dello stato delle sue condizioni il paziente decise, sei mesi dopo l'inizio di questi disturbi, di farsi ricoverare in Clinica.

Nega lues ed altre malattie veneree. Modico bevitore e fumatore.

Es. obiettivo: Sensorio e psiche integri. Cute di colorito nettamente pallido con tendenza al giallognolo. Pure intensamente pallide sono le mucose visibili; lievi edemi pretibiali. Pannicolo adiposo sottocutaneo discretamente ben conservato. Masse muscolari ipotoniche e ipotrofiche. Lingua abbastanza umida con patina biancastra nel mezzo e rossa alla punta.

Torace: simmetrico. Fremito v. t. abbastanza ben conservato e ben trasmesso. Suono di percussione tendente al timpanico. Respiro aspro su tutto l'ambito polmonare con ronchi e sibili diffusi.

Cuore e vasi: punta al 5° spazio intercostale sull'emiclaveare; margine sinistro e destro un po' ingranditi. Toni deboli; netto soffio sistolico alla base. *Polso*: ritmico, a media frequenza, a bassa pressione, piccolo. *Addome*: un po' tumido, indolente; non presenza di liquido nella cavità addominale.

Fegato: in alto alla 4ª costola sull'emiclaveare, in basso deborda di oltre un dito trasverso, con margine arrotondato, a superficie liscia indolente. *Milza*: in alto all'8ª costola sull'ascellare media; in basso deborda di circa due dita, di consistenza aumentata, a superficie liscia, indolente.

Apparato linfoglandolare: micropoliadenopatia delle varie stazioni linfatiche.

Esame del sistema nervoso: negativo.

Esame del sangue: gl. rossi 1.400.000, gl. bianchi 3400; emogl. al Fleichl 30; val. glob. 1,14; resistenza emoglobinica 190''.

Formula leucocitaria: neutrof. 58; linfoc. 32; monoc. 9; eos. 1; bas. 0.

Spiccata anisocitosi e poichilocitosi. Presenza di numerosi normoblasti e megalociti; parecchi megaloblasti. Numerosi eritrociti policromatofili.

Reazione di Wassermann: negativa.

Esame delle feci per parassiti: negativo.

L'esame del succo gastrico a digiuno e col pasto di prova mette in evidenza una spiccata ipocloridria.

Dopo tre giorni dall'ingresso in Clinica si inizia una cura col fegato nella quantità di gr. 250 al giorno, a cui si aggiungono pane, minestrine, burro, verdure.

Dopo 15 giorni dall'inizio della cura viene praticato un secondo esame ematologico e la resistenza emoglobinica ottenendo i seguenti risultati: gl. rossi 2.200.000; gl. bianchi 4800; emoglobina 45; val. glob. 1,02; resistenza emoglob. 160''.

Il paziente nota un certo miglioramento dal suo ingresso in Clinica.

Si continua sempre la cura epatica e dopo un mese si ha: Gl. rossi 2.900.000; Gl. bianchi 5.100; Emoglobina 55; Val. glob. 0,90; Resistenza emoglob. 122''.

Continua il miglioramento; il paziente dice di star riacquistando nelle forze e nello stato generale.

Dopo 45 giorni: Gl. rossi 3.500.000; Gl. bianchi 5.600; Emoglobina 64; Val. glob. 0,90; Resistenza emoglob. 98''.

Lo stato generale del paziente migliora sempre.

Dopo due mesi: Gl. rossi 4.200.000; Gl. bianchi 6.100; Emoglobina 70; val. glob. 0,80; Resistenza emoglob. 80''.

Il paziente lascia la Clinica.

CASO II. — T. S., anni 48, donna di casa.

Nulla di interessante nel gentilizio e nell'anamnesi remota della paziente. Mestruata a 13 anni, le mestruazioni furono sempre regolari per ritmo, qualità e quantità; esse persistono tutt'ora, ma da due anni sono piuttosto scarse. A 28 anni contrasse matrimonio con un uomo apparentemente sano. Ebbe 4 gravidanze condotte a termine; non aborti. Dei figli 2 sono morti in tenera età per gastro-enterite; gli altri 2 sono viventi e godono buona salute.

I primi disturbi dell'attuale malattia rimontano a circa 8 mesi fa, epoca in cui l'inferma cominciò ad accusare dolore e bruciore alle gengive e sopratutto alla lingua, specie nell'ingestione di cibi salati o molto sapidi.

Osservatasi allo specchio notò che la punta e in parte anche il dorso della lingua erano arrossati e disepitelizzati.

Due mesi dopo, in coincidenza con una serie notevole di patemi d'animo e di preoccupazioni, cominciò ad accorgersi che le abituali occupazioni la stancavano in modo insolito; nel salire le scale aveva affanno, per cui spesso era costretta a fermarsi. Intanto il colorito del viso diveniva spiccatamente pallido e così pure le gengive e le labbra. In seguito la stanchezza e l'insorgenza d'affanno negli sforzi si fecero più intensi. La digestione era divenuta difficile anche per i cibi leggeri e l'appetito era scarsissimo. Messasi a letto, i disturbi non accennarono affatto a regredire, ma anzi si fecero sempre più gravi, per cui decise di farsi ricoverare in Clinica.

Esame obbiettivo. — Sensorio e psiche integri. Cute spiccatamente pallida, con tendenza al giallo paglierino. Mucose visibili fortemente anemiche. Pannicolo adiposo sottocutaneo abbastanza ben conservato. Masse muscolari ipotoniche e ipotrofiche. Non edemi. Lingua umida con papille alquanto tumefatte e con presenza di piccole soluzioni di continuo.

Torace: cilindrico. Fremito v. t. ben conservato e ben trasmesso. Suono di percussione tendente al timpanico. Respiro un po' aspro con espirazione prolungata su tutto l'ambito polmonare.

Cuore e vasi: Punta al 5° spazio intercostale sull'emiclaveare. Margine destro debordante di circa 1 cm. dalla marginale omonima. Toni deboli; soffio sistolico sul focolaio della polmonare. Polso: ritmico, di media frequenza, a bassa pressione.

Addome: di forma e volume normali, indolente; non ottusità libera nella cavità addominale. *Fegato*: in alto al 4° spazio intercostale sull'emiclaveare, in basso si palpa a un dito sotto l'arcata costale, a superficie liscia, indolente. *Milza*: in alto all'8ª costola sull'ascellare media; in basso deborda di circa due dita, a superficie regolare, indolente.

Apparato linfoglandolare: normale.

Esame sistema nervoso: negativo.

Esame del sangue: Gl. rossi 900.000; gl. bianchi 2.000; emoglobina 30; val. glob. 1,66.

Formula leucocitaria: neutrofili 56; linfociti 36; monociti 6; eosinofili 2; basofili 0; resistenza emoglob. 205''.

Anisocitosi o poichilocitosi. Numerosi normoblasti e megalociti. Spiccata policromatofilia. Qualche megaloblasto; qualche mielocito (2 %).

Reazione di Wassermann: negativa.

Esame delle feci per parassiti: negativo

Dopo 5 giorni dall'ingresso in Clinica viene iniziata la cura col fegato nella quantità di 250 gr., che dopo 15 giorni viene portata a 300 gr.

Esame del sangue dopo 15 giorni dalla terapia epatica: gl. rossi 1.400.000; gl. bianchi 3.600; emoglobina 38; val. glob. 1,28; esistenza emoglob. 180''.

Miglioramento delle condizioni generali della paziente.

Dopo un mese: gl. rossi 2.100.000; gl. bianchi 4.600; emoglobina 50; val. glob. 1,19; resistenza emogl. 152''.

Continua il miglioramento.

Dopo 45 giorni: gl. rossi 3.200.000; gl. bianchi 5.200; emoglobina 62; val. glob. 0,96; resistenza emogl. 114''.

Il miglioramento è sempre netto e progressivo.

Dopo due mesi: gl. rossi 3.800.000; gl. bianchi 6.400; emoglobina 70; val. glob. 0,94; resistenza emogl. 92''.

L'inferma dice di sentirsi sempre meglio.

Dopo 75 giorni: gl. rossi 4.100.000; gl. bianchi 6.500; emoglobina 72; val. glob. 0,87; resistenza emogl. 74''.

La paziente lascia la Clinica in condizioni notevolmente buone.

Caso III. — C. A., anni 67, usciere.

Nulla di interessante nel gentilizio e nell'anamnesi remota del paziente. A 23 anni sposò donna apparentemente sana, la quale ebbe 7 gravidanze condotte a termine; non aborti. Dei figli tre morirono in tenera età per malattia che l'infermo non sa precisare; gli altri quattro sono viventi e sani. Il paziente, in seguito alla morte della moglie per malattia di cui non sa riferirne esattamente la natura, passò in seconde nozze con donna, che ebbe una sola gravidanza condotta a termine. Il figlio gode ottima salute.

L'attuale malattia risale a otto mesi fa, epoca in cui il paziente cominciò ad accusare astenia generale, facile stanchezza e un certo grado di affanno negli sforzi. Dai famigliari gli fu comunicato che il colorito del viso andava impallidendo. Fece ricorso, di sua iniziativa, a ricostituenti di vario genere, da cui però ne trasse ben poco giovamento. Tre mesi fa, in seguito a forti dispiaceri causatigli specialmente dal licenziamento dal posto di usciere, le sue condizioni di salute peggiorarono notevolmente. Non poteva più fare sforzi di una certa entità, perchè subito intervenivano la stanchezza e l'affanno. Le gambe non lo reggevano più; il colorito del viso era divenuto spiccatamente pallido.

Persistendo questi disturbi si decise a chiedere ricovero in Clinica. Nega lues ed altre malattie veneree. Modico bevitore e forte fumatore.

Esame obiettivo: Sensorio e psiche integri. Colorito del viso tendente al giallo limone; mucose visibili intensamente pallide; lieve subittero delle sclere. Pannicolo adiposo sottocutaneo piuttosto scarso. Niente a carico del faringe e delle tonsille. Lingua detersa, abbastanza umida.

Torace: aumentato nei suoi vari diametri. Fremito v. t. ben conservato e ben trasmesso. Suono di percussione leggermente timpanico. Respiro indebolito con ronchi e sibili diffusi.

Cuore e vasi: punta al 6° spazio intercostale sull'emiclaveare; margine destro debordante di 1 cm. dalla marginale omonima. Toni deboli, con leggero rumore di soffio sistolico alla base; si ascolta qualche extrasistole ventricolare. Polso di media frequenza, piccolo, a bassa pressione.

Addome: di forma e volume normali, poco trattabile, indolente. *Fegato*: in alto alla 5ª costola sull'emiclaveare; in basso palpabile nelle profonde inspirazioni. *Milza*: in alto alla 7ª costola sull'ascellare media; in basso a oltre un dito trasverso dall'arcata costale, a superficie liscia, indolente.

Apparato linfoglandolare: normale.

Esame sistema nervoso: negativo.

Esame del sangue: gl. rossi 1.000.000; gl. bianchi 3.400; emoglobina 37; val. globulare 1,85; resistenza emogl. 188''.

Formula leucocitaria: neutrofili 72; linfoc. 26; eos. 1; bas. 1.

Notevole anisocitosi e poichilocitosi. Numerosi normoblasti e megalociti; diversi megaloblasti. Eritroblasti 6 %. Mielociti 10 %.

Reazione di Wassermann: negativa.

Esame delle feci per parassiti: negativo.

Dopo sei giorni dall'ingresso in Clinica si inizia la epatoterapia, somministrando 300 gr. di fegato.

Dopo 15 giorni dall'inizio di tale cura si nota: globuli rossi 1.600 000; globuli bianchi 4.100; emoglobina 48; val. glob. 1,50; resistenza emogl. 164''.

Miglioramento dello stato generale.

Dopo un mese: gl. rossi 2.300.000; gl bianchi 4.800; emoglobina 54; val. glob. 1,17; resistenza emogl. 138''.

Continua il miglioramento.

Dopo 45 giorni: gl. rossi 3.100.000; gl. bianchi 5.200; emoglobina 60; val. glob. 0,96; resistenza emogl. 102''.

Prosegue notevole miglioramento.

Dopo 60 giorni: gl. rossi 3.800.000; gl. bianchi 5.800; emoglobina 66; val. glob. 0,86; resistenza emogl. 88''.

L'infermo dice di sentirsi sempre meglio.

Dopo 75 giorni: gl. rossi 4.200.000; gl. bianchi 6.100; emoglobina 72; val. glob. 0,85; resistenza emogl. 72''.

Il paziente lascia la Clinica in ottime condizioni.

Caso IV. — R. G., anni 42, meccanico.

Nulla di interessante nel gentilizio. A 4 anni l'infermo soffrì di scarlattina, di cui guarì completamente, senza che ne residuassero postumi. Durante la guerra fu combattente e rimase al fronte circa due anni, senza mai risentirne il minimo disturbo. A 26 anni contrasse matrimonio con donna apparentemente sana, la quale ebbe cinque gravidanze, di cui 4 condotte a termine e una finita in aborto al 6° mese. I figli sono viventi e godono buona salute.

Circa sette mesi fa l'infermo, senza cause apprezzabili, si accorse che il lavoro lo stancava facilmente e dopo un certo tempo, piuttosto breve, era costretto a sospendere le sue occupazioni per riposarsi alquanto. Anche nelle passeggiate, specie in salita, accusava un certo grado di stanchezza, a cui si aggiungeva spesso affanno. Fattosi visitare da un sanitario, questi gli prescrisse dei ricostituenti a base di arsenico e ferro, da cui in un primo tempo sembrò trarne un certo giovamento. Ma ben presto ricadde nello stato di prima e poi andò sempre peggiorando. Il colorito della cute e delle mucose avevano assunto una tinta spiccatamente pallida. Non aveva più appetito e ciò che mangiava gli causava senso di peso. Persistendo questo stato l'infermo chiese ricovero in Clinica.

Esame obiettivo. — Sensorio e psiche integri. Cute e mucose visibili intensamente pallide. Pannicolo adiposo sottocutaneo abbastanza ben conservato. Lingua umida, patinosa nel mezzo, arrossata alla punta.

Torace: cilindrico. Fremito v. t. ben conservato e ben trasmesso. Suono di percussione chiaro polmonare. Respiro pressochè normale, con ronchi e sibili alle basi.

Cuore e vasi: punta al 5° spazio intercostale sull'emiclaveare; margine sinistro e destro nei limiti. Soffio sistolico alla punta e alla base. Polso: ritmico, a bassa pressione, piccolo.

Addome: di forma e volume normali; trattabile, indolente. *Fegato*: in alto al 4° spazio intercostale; in basso un dito sotto l'arcata costale. *Milza*: in alto all'8ª costola sull'ascellare media; in basso debordante di oltre due dita, a superficie liscia, a consistenza aumentata, indolente.

Apparato linfoglandolare: normale.

Esame sistema nervoso: negativo.

Esame del sangue: gl. rossi 1.500.000; gl. bianchi 3.600; emoglobina 34; val. globulare 1,13; resistenza emogl. 204''.

Formula leucocitaria: neutrofili 58; linfoc. 34; monoc. 7; eos. 1; bas. 0.

Spiccata anisocitosi e poichilocitosi. Numerosi normoblasti e megalociti ipercromatici. Qualche megaloblasto. Mielociti 8 %.

Reazione di Wassermann: negativa.

Esame delle feci per parassiti: negativo.

Iniziatosi il trattamento epatico in ragione di 250 gr. e dopo alcuni giorni di 300 gr. pro die, dopo 15 giorni dall'inizio della cura si ha: gl. rossi 1.900.000; gl. bianchi 4.200; emoglobina 42; val. glob. 1,10; resistenza emogl. 182''.

Miglioramento dello stato generale.

Dopo un mese: gl. rossi 2.300.000; gl. bianchi 5.100; emoglobina 50; val. glob. 1,08; resistenza emogl. 146''.

Continua il miglioramento.

Dopo 45 giorni: gl. rossi 2.900.000; gl. bianchi 5.200; emoglobina 56; val. glob. 0,96; resistenza emogl. 118''.

Il miglioramento è sempre progressivo.

Dopo due mesi: gl. rossi 3.500.000; gl. bianchi 5.400; emoglobina 60; val. glob. 0,85; resistenza emogl. 84''.

Il paziente lascia la Clinica in uno stato di salute notevolmente buono.

Caso V. — F. G., anni 52, donna di casa.

Nulla di interessante nel gentilizio e nell'anamnesi remota della paziente. Mestruata a 16 anni le mestruazioni furono sempre regolari per ritmo, qualità e quantità. A 24

anni contrasse matrimonio con un uomo apparentemente sano. Ebbe sei gravidanze condotte a termine; non aborti. I figli sono tutti viventi e sani. Anche il marito, che ha 64 anni, gode ottima salute. L'inferma riferisce che l'attuale malattia rimonta a circa quattro mesi fa, epoca in cui cominciò a sentirsi debole e a stancarsi negli sforzi. In un primo tempo non attribuì gran peso a questo stato e, date le poco floride condizioni economiche familiari, continuò a disimpegnare ininterrottamente le mansioni domestiche. Ma in seguito tali disturbi andarono peggiorando: al minimo sforzo subentravano subito la stanchezza e l'affanno. Intanto il colorito della cute e delle mucose andava impallidendo. Spesso aveva cefalea, che la costringeva a ricorrere a dei calmanti. Non misurò mai la temperatura. Due volte ebbe epistassi. Messasi a letto e ricorsa alla visita di un sanitario, questi le ordinò cure ricostituenti, da cui però non ne trasse alcun giovamento.

Persistendo questi disturbi, l'inferma si decise a farsi ricoverare in Clinica.

Esame obiettivo. — Sensorio e psiche integri. Cute di colorito intensamente pallido, tendente al giallognolo e un po' succulenta. Leggeri edemi pretibiali. Pannicolo adiposo sottocutaneo abbastanza ben conservato. Nulla a carico delle tonsille. Lingua patinosa, lievemente arrossata alla punta. Nulla a carico della tiroide.

Torace: aumentato nei suoi varii diametri. Fremito v. t. ben conservato e ben trasmesso. Suono di percussione chiaro polmonare. Ascoltatoriamente si sente un respiro aspro su tutto l'ambito polmonare con ronchi e sibili diffusi.

Cuore e vasi: punta al 5° spazio intercostale sull'emiclaveare; margine destro debordante di circa un cm. dalla marginale omonima. Toni abbastanza chiari; netto soffio sistolico alla base. *Polso*: ritmico, a media frequenza, a bassa pressione.

Addome: poco trattabile, indolente; non liquido addominale.

Fegato: in alto al 4° spazio intercostale, in basso palpabile un dito sotto l'arco. *Milza*: in alto alla 7ª costola sull'ascellare media; in basso deborda di circa due dita, a superficie regolare, a consistenza aumentata, indolente.

Apparato linfoglandolare: normale.

Esame sistema nervoso: negativo.

Esame del sangue: gl. rossi 1.200.000; gl. bianchi 2.800; emoglobina 32; val. globulare 1,33; resistenza emogl. 208''.

Formula leucocitaria: neutrofili 60; linfoc. 31; monoc. 8; eos. 0; bas. 1.

Accentuata anisocitosi e poichilocitosi. Normoblasti e megalociti ipercromatici. Qualche raro megaloblasto. Mielociti (4 %).

Reazione di Wassermann: negativa.

Esame delle feci per parassiti: negativo.

Dopo sei giorni dall'ingresso si inizia il trattamento epatico in ragione di 250 gr. pro die, e dopo 15 giorni da tale trattamento si ha: gl. rossi 1.850.000; bl. bianchi 3.100; emoglobina 40; val. glob. 1,11; resistenza emogl. 184''.

Miglioramento dello stato generale.

Dopo un mese: gl. rossi 2.400.000; gl. bianchi 4.200; emoglobina 46; val. glob. 0,95; resistenza emogl. 152''.

Continua il miglioramento.

Dopo 45 giorni: gl. rossi 3.100.000; gl. bianchi 4.800; emoglobina 54; val. glob. 0,87; resistenza emogl. 112''.

Prosegue netto miglioramento delle condizioni generali.

Dopo due mesi: gl. rossi 3.900.000; gl. bianchi 5.300; emoglobina 62; val. glob. 0,79; resistenza emogl. 82''.

L'inferma dice di sentirsi benissimo.

Dopo 75 giorni: gl. rossi 4.300.000; gl. bianchi 6.400; emoglobina 70; val. glob. 0,81; resistenza emogl. 68''.

L'inferma lascia la Clinica in ottime condizioni.

Considerazioni e conclusioni.

Le nostre osservazioni riguardano cinque casi di anemia perniciosa, nei quali, come è stato detto, abbiamo studiato, contemporaneamente all'esame ematologico, il comportamento della resistenza emoglobinica, prima e durante la cura del fegato.

Quadro riassuntivo.

Casi	Gl. rossi	Gl. bianchi	Emoglob.	Val. glob.	Resist. Hb.	Epatoterapia
1	1.400.000	3.400	30	1,14	190″	Prima dell'epatoterapia
	2.200.000	4.800	45	1,02	160″	Dopo 15 giorni dall'epatoterapia
	2.900.000	5.100	55	0,90	122″	» 1 mese »
	3.500.000	5.600	64	0,90	98″	» 45 giorni »
	4.300.000	6.100	70	0,80	80″	» 2 mesi »
2	900.000	2.000	30	1,66	205″	Prima dell'epatoterapia
	1.400.000	3.600	38	1,28	180″	Dopo 15 giorni dall'epatoterapia
	2.100.000	4.600	50	1,19	152″	» 1 mese »
	3.200.000	5.200	62	0,96	114″	» 45 giorni »
	3.800.000	6.400	70	0,94	92″	» 2 mesi »
	4.100.000	6.500	72	0,87	74″	» 75 giorni »
3	1.000.000	3.400	37	1,85	188″	Prima dell'epatoterapia
	1.600.000	4.100	48	1,50	164″	Dopo 15 giorni dall'epatoterapia
	2.300.000	4.800	54	1,17	138″	» 1 mese »
	3.100.000	5.200	60	0,96	102″	» 45 giorni »
	3.800.000	5.800	66	0,86	88″	» 2 mesi »
	4.200.000	6.100	72	0,85	72″	» 75 giorni »
4	1.500.000	3.600	34	1,13	204″	Prima dell'epatoterapia
	1.900.000	4.200	42	1,10	182″	Dopo 15 giorni dall'epatoterapia
	2.300.000	5.100	50	1,08	146″	» 1 mese »
	2.900.000	5.200	56	0,96	118″	» 45 giorni »
	3.500.000	5.400	60	0,85	84″	» 2 mesi »
5	1.200.000	2.800	32	1,33	208″	Prima dell'epatoterapia
	1.850.000	3.100	40	1,11	184″	Dopo 15 giorni dall'epatoterapia
	2.400.000	4.200	46	0,95	152″	» 1 mese »
	3.100.000	4.800	54	0,87	112″	» 45 giorni »
	3.900.000	5.300	62	0,79	82″	» 2 mesi »
	4.300.000	6.400	70	0,81	68″	» 75 giorni »

I risultati ottenuti ci permettono di fare particolari considerazioni e di trarre conclusioni degne di interesse.

Come primo fatto si rileva che nell'anemia perniciosa la resistenza emoglobinica prima della cura col fegato è in tutti i casi costantemente aumentata; ciò che concorda colle osservazioni precedenti degli Autori che si sono occupati dell'argomento. Prendendo poi in considerazione tale aumento si nota che esso è notevolissimo, in confronto ai valori ritrovati anche da noi stessi nei soggetti normali: nell'anemia perniciosa abbiamo infatti ottenuto cifre che oscillano intorno ai 200'', mentre nei soggetti sani, abbiamo constatato cifre oscillanti tra un minimo di 48'' e un massimo di 60''.

Altro fatto degno di rilievo è il comportamento della resistenza emoglobinica durante il trattamento col fegato. Man mano che la malattia evolve, mercè l'epatoterapia, verso un periodo di miglioramento, confermato dal reperto ematologico, e rilevabile anche dalle condizioni obiettive e subiettive del paziente, la resistenza emoglobinica progressivamente si abbassa dai valori suddetti, per riportarsi gradatamente verso la norma.

La resistenza emoglobinica quindi segue in modo netto l'andamento della malattia: essa è tanto più alta quanto più gravi sono le condizioni dell'infermo e tanto più vicina ai valori normali quanto più queste migliorano con un'appropriata cura epatica.

Un ritorno ai valori normali veri e propri non l'abbiamo mai constatato, neppure nei periodi più accentuati di miglioramento, essendo state le cifre da noi riscontrate sempre un po' superiori ai 60''. Ma riteniamo che ciò si possa mettere in rapporto col fatto che le nostre ricerche sono state praticate durante un relativo breve periodo di cura, essendosi gli ammalati dimessi dalla Clinica per le migliorate condizioni di salute.

Ma oltre a queste considerazioni d'indole dottrinale, noi crediamo di poter trarre dal nostro studio delle conclusioni di interesse pratico dal punto di vista diagnostico della malattia.

Esaminando infatti i dati riscontrati dai diversi Autori, che si sono occupati dello studio della resistenza emoglobinica nelle diverse malattie, si rileva che non sono stati ritrovati in nessun'altra affezione dei valori tanto alti come nell'anemia perniciosa. Anche in quelle malattie che possono dar luogo a sindromi perniciosiformi (sifilide, malaria, neoplasma) le cifre ottenute sono state inferiori, normali o di poco superiori alla norma; ma sempre, e di parecchio, al disotto di 150''. Solo nell'anemia gravidica i valori riscontrati da varii Autori sono stati piuttosto alti (130''-140''), ma non così come nell'anemia perniciosa.

Per cui riteniamo che il reperto di una resistenza emoglobinica con cifre superiori ai 150'' possa costituire elemento diagnostico differenziale fra anemie perniciose vere e stati perniciosiformi.

Inoltre la resistenza emoglobinica ci offre, come l'esame ematologico, un dato di orientamento di non scarso valore per quanto riguarda la fase di decorso in cui si trova la malattia, riscontrando cifre elevate nei periodi più gravi e cifre meno alte nei periodi di remissione o di miglioramento.

Riteniamo quindi che sia opportuno includere nella pratica tra le altre ricerche per l'accertamento diagnostico dell'anemia perniciosa anche quella relativa alla resistenza emoglobinica, e, a diagnosi accertata, di proseguire

durante il decorso della malattia, tale ricerca, che potrà fornire anche indicazioni utili sull'andamento della malattia.

Se consideriamo poi che tale ricerca è alquanto semplice e alla portata di qualsiasi modesto laboratorio, reputiamo che essa si possa con utilità praticare.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato il comportamento della resistenza emoglobinica in cinque casi di anemia perniciosa, prima e durante l'epatoterapia. Ha riscontrato in tutti i casi valori molto alti prima del trattamento col fegato e un progressivo ritorno verso i valori normali, direttamente in rapporto col miglioramento della crasi sanguigna e delle condizioni subiettive e obiettive degli infermi, in seguito all'epatoterapia.

L'A. consiglia la ricerca della resistenza emoglobinica in tutti i casi sospetti di anemia perniciosa, potendo essa fornire un mezzo importante per la diagnosi di tale malattia, nonchè, a diagnosi accertata, una indicazione preziosa sul suo periodo di decorso.

Ottobre, 1930.

III.

R. Istituto di Patologia Speciale Medica di Roma.
Direttore: Prof. A. Zeri.

Il rapporto albumina-globulina nel siero di sangue dei nefritici.

Dott. Roberto Galeotti, aiuto.

Le ricerche di varii autori in questi ultimi anni, sono state dirette allo scopo di stabilire se nel sangue dei nefritici vi siano rapporti costanti e ben determinati tra le varie frazioni albuminoidee.

Kollert e Starlinger hanno trovato nelle nefrosi valori molto elevati di fibrinogeno e di globuline tanto da raggiungere quasi il decuplo pel primo e il quadruplo per le seconde. Runsznyàk, Baràt e Kurthy trovarono i valori del fibrinogeno più elevati nei nefritici con edemi.

Nelle nefrosi con edemi Runsznyàk trovò anche un rilevante aumento del fibrinogeno, fatto che stà in accordo con le ricerche di Loeb sulla pressione osmotica dei colloidi. L'aumento della parte meno dispersa delle albumine porta a diminuzione talora notevole della pressione osmotica delle sostanze proteiche del plasma, e favorisce considerevolmente la formazione di edemi.

Kollert e Klinger dimostrarono che l'aumento della parte meno dispersa delle albumine nel plasma è in rapporto inverso con l'albuminuria. Attraverso il rene passano infatti più facilmente albuminoidi con maggiore dispersione.

Secondo le ricerche di Kollert, Edler e Gies il potere di combinazione con i sali e con l'acqua diminuisce nei casi in cui la dispersione micellare è più grossolana.

Linder, Lundsgard, v. Slyke in uno studio sulla concentrazione delle albumine plasmatiche nelle nefriti vengono alle seguenti conclusioni:

1) Nelle nefrosclerosi e nelle glomerulonefriti del tipo vascolare interstiziale, non si ha diminuzione delle proteine nemmeno in vicinanza del periodo agonico. Il rapporto tra sieroalbumina e globulina è invece più basso del normale può scendere da 2,5 fino a 1.

2) Nella glomerulonefrite tubulare e nelle nefrosi le proteine del siero scendono al disotto del 5 %. Questa diminuzione è a carico delle sieroalbumine. Il rapporto tra sieroalbumina e globulina scende al disotto dell'unità. Questi fenomeni sono più accentuati nella nefrosi che nelle glomerulonefriti tubulari. Achard, Grigaut, Codounis e Boutroux ritengono che i risultati dei varii autori non sono comparabili perchè si adoperano metodi diversi. Adoperando il metodo di Piettre e Vila gli autori hanno trovato in quattro soggetti normali valori compresi fra 37 e 49 per mille per la sierina e 30-37 per la globulina; vale a dire un quoziente albuminoideo oscillante fra 1,08 e 1,49.

In varie affezioni acute hanno trovato una diminuzione della sierina e del quoziente albuminoideo. Essi hanno trovato una inversione del rapporto proteico in una nefrite subacuta con leggero edema, ma in una nefrosi lipoidica, al momento del riassorbimento degli edemi, il quoziente era il contrario elevato.

Ho ricercato il quoziente albuminoideo in tutti i malati di lesione renale che sono capitati sotto la mia osservazione ed ho indagato se esista una relazione qualsiasi tra questo rapporto e gli altri elementi che subiscono frequentemente un'alterazione in questo stato morboso. Non ho avuto la fortuna di potere esaminare casi di nefrosi pura e la mia attenzione è stata perciò rivolta a forme di nefriti acute e croniche con o senza insufficienza renale.

Il metodo adottato per la ricerca delle varie frazioni proteiche è stato quello refrattometrico usando il refrattometro ad immersione di Pulfrich.

Determinato l'indice di rifrazione del siero, questo venne trattato a parte uguali con soluzione satura di solfato d'ammonio. Un determinato volume del filtrato veniva diluito con il doppio o il triplo di acqua distillata finchè si otteneva una soluzione il cui indice di rifrazione cadesse entro la scala del refrattometro, tenendo conto che il solfato d'ammonio ha un notevole indice di refrazione.

In questa soluzione la parte dell'indice di rifrazione dovuta alla sieroalbumina era uguale a $\frac{1}{3} \cdot \frac{A}{2} = \frac{A}{6}$ se si era diluito il filtrato al doppio con acqua distillata, $\frac{1}{4} \cdot \frac{A}{2} = \frac{A}{8}$ se si era diluito al triplo.

Prima di iniziare le ricerche negli individui affetti da lesioni renali, ho indagato in parecchi casi normali entro quali limiti si agirasse la quantità

delle sostanze proteiche nel siero di sangue, ed ho trovato dei valori che oscillano tra gr. 6,6 e 8,50 %.

Riporto i risultati ottenuti:

OSSERVAZIONE I. — A. E., 35 a.

Diagnosi: Glomerulonefrite cronica diffusa. Ipertensione. Insufficienza renale.

Nulla nel gentilizio e nell'anamnesi personale remota. Nel 1928 fu colpito da male alla gola e febbre alta. Ricoverato in Ospedale gli fu riscontrata nefrite. Uscì migliorato, ma dopo un mese nelle urine si riscontrava ancora presenza di albumina. Ai primi del Gennaio 1929 ebbe edemi generalizzati agli arti e alla faccia e disturbi gastrici per cui fu nuovamente ricoverato in Ospedale.

E. O. Si riscontrano edemi agli arti inferiori ed al viso. Polso (76) ritmico a pressione aumentata. Respiro lievemente dispnoico; apiressia. Nel rimanente, eccettuando un modico ingrandimento del fegato, nulla di notevole.

Esame delle urine: Albumina 2,80 ‰; P. S. 1010.

Prmx 260; Prmn 140 (Riva Rocci).

Azotemia 1.79 ‰ (1° genn. 1929); 2.55 ‰ (13 genn. 1929); 2,51 ‰ (21 genn. 1929).

RICERCHE PERSONALI.

Proteine totali	9.35 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	5.88 ‰	————	0.59 ‰
Sieroalbumina	3.47 ‰	Globulina	

9 febbraio 1929: Azotemia 4.23 ‰.

Proteine totali	9.23 ‰	Albumina	
Sieroglobulina	5.61 ‰	————	0.64 ‰
Sieroalbumina	3.62 ‰	Globulina	

Nei giorni seguenti le suddette ricerche il paziente ebbe cefalea, vomito ed epistassi. Le condizioni generali andarono peggiorando ed il giorno 22 febbraio l'ammalato entrò in coma. Gli fu praticato un salasso sul quale le ricerche hanno dato:

Azotemia 5.22 ‰.

Proteine totali	9.23 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	4.69 ‰	————	0.96 ‰
Sieroalbumina	4.55 ‰	Globulina	

La sera dello stesso giorno l'ammalato è morto.

OSSERVAZIONE II. — I. M., 28 a.

Diagnosi: Glomerulo-nefrite acuta.

Nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi presente e remota; solamente nella stagione invernale, fin dalla infanzia è andata soggetta a facili raffreddamenti con interessamento delle tonsille: disturbi che però cessavano in breve tempo. Nell'estate del 1925 fu colpita da dolori poliarticolari piuttosto intensi; febbre alta, malessere generale, cefalea. Detti disturbi cessarono dopo 15 giorni con la somministrazione di rimedi specifici. I primi di gennaio 1929 fu colpita da febbre elevata e dolore intenso alle fauci che impedivano totalmente la deglutizione. Dopo circa 4 giorni detti fenomeni erano attenuati, ma nell'alzarsi la paziente notò edema delle palpebre ed uno stato di succulenza del viso. La notte seguente fu colpita improvvisamente da senso di oppressione al torace, dispnea intensa, malessere grave; aveva un espettorato abbondante schiumoso roseo. Fu ricoverata d'urgenza in Ospedale.

E. O. Condizioni generali estremamente gravi. Facies cianotica. Edema del volto e delle palpebre. Obbligatorio il decubito seduto. Sensorio ottuso; pupille appena reagenti alla luce ed all'accomodazione. Lingua secca patinosa. Tonsille aumentate di volume ed arrossate. Polso 140 ritmico a pressione diminuita. Apiressia. Nulla di notevole a carico degli altri organi e sistemi.

Prmx 140; Prmn 80 (Riva Rocci).

Esame delle urine: Colorito ematico; P. S. 1018; albumina 1 ‰.

Sedimento micr. Numerosissime emazie; cilindri ialino-granulosi; ematici; cellule dell'epitelio renale.

Alla paziente venne praticato un salasso che migliorò di molto le condizioni generali. Azotemia 1.20 ‰.

15 gennaio 1929: *Esame delle urine*: Colorito ematico; P. S. 1019; albumina 0.30 ‰. L'esame microscopico del sedimento è pressochè immutato.

RICERCHE PERSONALI.

17 gennaio 1929: Azotemia 0.59 ‰; Cloruremia 5.76 ‰.

Proteine totali	8.84 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	4.82 ‰	———	0.82 ‰
Sieroalbumine	3.97 ‰	Globulina	

Nei giorni seguenti le condizioni della paziente rimasero pressochè immutate.

30 gennaio:

Proteine totali	11.47 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	2.31 ‰	———	0.56 ‰
Sieroalbumine	4.16 ‰	Globulina	

In seguito le condizioni generali e il reperto urinario sono andate gradatamente migliorando.

13 febbraio 1299: Azotemia 0,27 ‰; Cloruremia 5.60 ‰.

Proteine totali	8.62 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	3.91 ‰	———	1.20 ‰
Sieroalbumine	4.71 ‰	Globulina	

Il 22 febbraio la paziente lascia l'Ospedale in discrete condizioni.

OSSERVAZIONE III. — P. C., 61 a.

Diagnosi: Nefrite cronica con impronta nefrosica.

Padre morto d'ictus cerebrale. Null'altro di notevole nel gentilizio e nei collaterali. Nega lues. A 23 anni soffrì di malaria. Ha condotto vita disagiata ed ha abitato casa umida per cui ha sofferto spesso di dolori articolari. A 46 anni notò la comparsa di notevoli edemi a carico degli arti inferiori e successivamente delle mani e del volto. Dopo circa un mese di riposo e di cure dietetiche, tale fenomenologia scomparve. Alla fine del novembre 1928 fu colto da febbre elevata e tre giorni dopo ebbe nuovamente edema delle mani e del viso e successivamente degli arti inferiori. Diuresi scarsissima. Fu ricoverato in Ospedale il 27 dicembre 1928.

E. O. Condizioni generali depresse. Facies pallida turgida con lieve cianosi dei pomelli. Cute pallida pastosa, succulenta in corrispondenza degli arti inferiori. Polso 80 ritmico a forte pressione. Cuore ingrandito a D. e S. All'ascoltazione primo tono impuro alla punta. Sul focolaio aortico soffio sistolico e II tono rinforzato. Ottusità retrosternale aumentata. Si palpa l'aorta al giugulo; modicamente pulsanti i vasi del collo.

Prmx 185; Prmn 105 (Riva Rocci).

Fegato e milza aumentati di volume.

Esame delle urine: P. S. 1023; albumina 8 ‰.

Esame del sedimento micr. Cilindri ialini e granulosi, alcune emazie. Rare cellule dell'epitelio renale.

Azotemia 0.88 ‰; Cloruremia 7.61 ‰.

Nei giorni seguenti col riposo e dieta appropriata gli edemi vanno mano mano diminuendo.

RICERCHE PERSONALI.

17 gennaio 1929: Azotemia 0.56 ‰; Cloruremia 6.90 ‰.

Proteine totali	5.46 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	1.84 ‰	———	1.85 ‰
Sieroalbumina	3.62 ‰	Globulina	

La quantità di albumina nelle urine è andata mano mano diminuendo; però le condizioni generali del paziente permangono gravi.

Polso a bassa pressione con qualche irregolarità. Persiste ma più rinforzato il soffio sistolico ed il II tono aortico.

16 febbraio 1929:

Proteine totali	5.90 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	1.96 ‰	————	2.01 ‰
Sieroalbumina	3.14 ‰	Globulina	

Nei giorni seguenti il paziente ha cominciato ad avvertire disturbi di stomaco e conati di vomito.

I primi di marzo le condizioni generali sono ancora peggiorate e la sera del 9 l'infermo è pallidissimo, spossato e risponde alle domande rivoltegli con gran fatica e lentezza. Lamenta dolori violenti al quadrante superiore destro dell'addome. Diuresi scarsa. Stipsi. Polso 108 piccolo a bassa pressione. La quantità dell'albumina riscontrata nelle urine è del 12 ‰.

La mattina del 10 l'ammalato muore.

Osservazione IV. — Dc. A., 35 a.

Diagnosi: Nefrite. Insufficienza aortica.

Genitori morti per ictus. Nulla nel gentilizio. Il paziente ha sofferto di tifo a 22 anni. Forte bevitore e fumatore. Nega lues e malattie veneree. Nel 1926 in seguito a male alla gola ebbe febbre elevata. Visitato da un sanitario gli fu riscontrata presenza di albumina nelle urine. Il paziente riprese tuttavia la sua attività: aveva però spesso cefalea e senzo di gravezza allo stomaco ed alla sera notava edemi agli arti inferiori. Aveva molta sete e la notte urinava abbondantemente. Per circa due anni e mezzo, pur persistendo i disturbi suddetti il paziente poteva accudire alle sue faccende. Ai primi di gennaio 1929 comparve intensa dispnea che gli impediva la deambuiazione. A volte la dispnea si presentava ad attacchi violenti ed improvvisi, specie di notte, ed essendosi fatti più frequenti il paziente entra in Ospedale.

E. O. Condizioni generali buone. Cianosi dei pomelli e dei prolabi. Nulla al torace. La regione cardiaca è prominente. Iotus visibile al margine superiore della settima costola. Debordamento a destra di due centimetri. All'ascoltazione il 1° tono alla punta sostituito da un soffio sistolico a getto di vapore; si ascolta anche un soffio diastolico. Sul focolaio aortico il secondo tono è coperto da un rumore di soffio. Fegato ingrandito modicamente.

Prmx 190; Prmn 130 (Riva Rocci).

Reaz. di Wass. Positiva (+++) completa.

Esame delle urine: P. S. 1008; albumina tracce.

L'esame microscopico del sedimento dà scarsi cilindri ialini e ialino-granulosi. Non emazie.

Ricerche personali.

25 gennaio 1929: Azotemia 1,95 ‰.

Proteine totali	8.02 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	3.42 ‰	————	1.34 ‰
Sieroalbumine	4.60 ‰	Globulina	

Il 28 gennaio 1929, l'albumina nelle urine è 0.75 ‰ e tale si mantiene pressochè immutata nei periodi seguenti.

5 febbraio 1929: Azotemia 2 ‰.

Proteine totali	8.63 ‰	Albumina	
Sieroglobulina	4.45 ‰	————	0.91 ‰
Sieroalbumina	4.18 ‰	Globulina	

Il giorno 11 febbraio il paziente ha avuto improvvisamente perdita di coscienza durata circa 15 minuti primi.

17 febbraio 1929: Azotemia 1.91 ‰.

Sostanze proteiche	8,20 ‰	Albumina	
Sieroglobulina	6.60 ‰	————	0.27 ‰
Sieroalbumina	1.60 ‰	Globulina	

Le condizioni si mantengono pressochè immutate ed il giorno 8 marzo 1929: Azotemia 2.41 ‰.

Proteine totali	8.84 ‰	Albumina / Globulina	0.81 ‰
Sieroglobulina	4.87 ‰		
Sieroalbumina	3.97 ‰		

Il paziente contro il parere dei sanitari esce dall'ospedale il 17 marzo 1929.

Osservazione V. — T. P., 58 a.

Diagnosi: Nefrite. Insufficienza aortica.

Padre morto a 84 anni e madre a 73 per emorragia cerebrale. Null'altro di notevole nel gentilizio. Nessuna malattia degna di nota da rilevare durante l'infanzia e l'adolescenza e fino al 28 marzo 1928. In tale epoca, di notte, si svegliò colpito come da senso di soffocazione. Aveva dispnea intensa e cercava di aprire le finestre perchè gli sembrava di restare senza respiro. Aveva tosse violenta che talvolta provocava il vomito, ed escreato copioso tinto di sangue. Mai febbre. Notò che comparivano edemi malleolari che man mano si rendevano evidenti anche alle gambe. Tale sintomatologia si è mantenuta immutata, per cui il paziente si fa ricoverare in Ospedale, dove entra il 21 gennaio 1929.

E. O. Nulla d'importante da rilevare salvo un modico ingrandimento del cuore sia a destra che a sinistra e del fascio sopracardiaco. Alla punta 1° tono normale; 2° tono sostituito da un soffio. Sul focolaio aortico 1° tono affievolito. Evidente il soffio in 2° tempo. Polso ritmico, uguale, celere. Evidenti le pulsazioni dei vasi del collo. Fegato modicamente ingrandito.

Prmx 160; Prmn 55 (Riva Rocci).

Esame delle urine: P. S. 1015; Albumina 0.70 ‰.

L'esame microscopico del sedimento urinario dà presenza di numerosi cilindri ialini e ialino-granulosi. Rare emazie.

Il 22 gennaio 1929: Azotemia 0.61 ‰

Ricerche personali.

Proteine totali	8.064 ‰	Albumina / Globulina	1.25 ‰
Sieroglobulina	3.58 ‰		
Sieroalbumina	4.484 ‰		

Nei periodi susseguenti le condizioni generali, e la quantità di albumina nelle urine andarono migliorando.

9 febbraio 1929:

Proteine totali	9.774 ‰	Albumina / Globulina	0.42 ‰
Sieroglobulina	6.84 ‰		
Sieroalbumina	2.934 ‰		

Il paziente lascia l'Ospedale il 16-2-29 in discrete condizioni.

Osservazione VI. — D. B., 31 a.

Diagnosi: Nefrite cronica.

Nulla nel gentilizio e nell'anamnesi remota. Nell'ottobre 1926 si manifestarono edemi palpebrali e agli arti inferiori per cui fu fatta diagnosi di nefrite e sottoposto a cure e regime indicato. Nel marzo 1927 gli edemi si ripeterono e scomparvero dopo essere nuovamente stato sottoposto alle stesse cure. Essendosi ripresentati nell'ottobre del 1928 il paziente chiede ricovero in Ospedale.

E. O. Nulla di importante da rilevare eccettuato un ingrandimento del cuore con rinforzo del secondo tono sulla polmonare.

Prmx 145; Prmn 105 (Riva Rocci).

Reaz. Wass.: Negativa.

Esame delle urine: P. S. 1018; albumina 4 ‰.

L'esame microscopico del sedimento dà parecchi cilindri granulosi. Rare emazie. Qualche cellula di sfaldamento.

9 febbraio 1929: Azotemia 0.38 ‰.

Ricerche personali.

Proteine totali	7.84 ‰	
Sieroglobulina	3.58 ‰	$\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ 1.18 ‰
Sieroalbumina	4.26 ‰	

4 marzo 1929: Azotemia 0,69 ‰; Cloruremia 7.60 ‰.

Proteine totali	6.38 ‰	
Sieroglobulina	2.24 ‰	$\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ 1.89 ‰
Sieroalbumina	4.14 ‰	

Le condizioni generali sono andate lentamente migliorando.
2 aprile 1929: Azotemia 0.81 ‰.

Proteine totali	8.064 ‰	
Sieroglobulina	2.15 ‰	$\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ 2.74 ‰
Sieroalbumina	5.914 ‰	

Osservazione VII. — P. A.

Diagnosi: Ipertensione. Insufficienza renale. Emiparesi S. da trombosi pericapsulare.
Non si riesce a raccogliere bene l'anamnesi, date le condizioni del paziente. A stento riferisce che ai primi di febbraio 1929 fu colto improvvisamnte da debolezza all'arto superiore sinistro ed in parte anche alla gamba. Aveva anche difficoltà nel linguaggio. Non pare che abbia avuto perdita della coscienza nè convulsioni. Nega lues e malattie veneree. Modico bevitore e fumatore. Entra in Ospedale il 9-2-1929.

E. O. Condizioni generali depresse; sensorio un po' ottuso. Polso 78 ritmico a pressione elevata. Nulla a carico del torace, del cuore e degli organi ipocondriaci. Emiparesi totale.

Prmx 260; Prmn 160 (Riva Rocci)

Esame delle urine: P. S. 1010; albumina presente.

L'esame microscopico del sedimento rivela cilindri ialino-granulosi e rare emazie.

Azotemia 2.14 ‰; Reazione Wassermann: negativa.

Il 15 febbraio il paziente è colpito da un attacco conclusivo generalizzato. Cessato l'attacco il paziente è in coma con respiro stertoroso. Miosi. Gli viene praticato un salasso di 500 cmc.

Ricerche personali.

Proteine totali	10.83 ‰	
Sieroglobuline	7.06 ‰	$\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ 0.53 ‰
Sieroalbumina	3.77 ‰	

In seguito le condizioni del paziente sono andate progressivamente peggiorando. Respiro di Cheine Stokes. Si sono ripetuti gli attacchi convulsivi.

Azotemia 2.58 ‰.

Proteine totali	9.67 ‰	
Sieroglobuline	6.57 ‰	$\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ 0.47 ‰
Sieroalbumina	3.10 ‰	

La sera del giorno 19 febraio 1929 il paziente muore.

Osservazione VIII. — A. N.

Diagnosi: Nefrite cronica. Insufficienza cardiaca.
Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e personale remota. Nega lues. Modico bevitore e fumatore. Nel 1927 di notte all'improvviso, fu colpito da dispnea intensa, per cui da un sanitario gli fu praticato un salasso che migliorò notevolmente le sue condizioni. Stette discretamente fino quasi alla fine dell'anno, nella quale epoca ricomparve la dispnea dapprima solamente in seguito a sforzo, poi continua e si manifestarono edemi agli arti inferiori. Entra in ospedale il 12-1-1929.

E. O. Condizioni generali depresse. Decubito seduto, obbligato. Cianosi dei pomelli e dei prolabi. Edemi cospicui degli arti inferiori. Polso 120, piccolo, aritmico. Ipofonesi alle due basi del torace e all'ascoltazione numerosi rantoli a piccole bolle. Cuore in-

grandito in toto con azione aritmica. Soffio sistolico alla punta con 2° tono polmonare rinforzato. Fegato debordante quattro dita dall'arcata, dolente.

Prmx 140; Prmn 100 (Riva Rocci).

Esame delle urine: P. S. 1021; albumina 3 ‰.

L'esame microscopico del sedimento rivela la presenza di cilindri ialino-granulosi; rare emazie.

Azotemia 0.45 ‰; Reazione Wassermann: negativa.

RICERCHE PERSONALI.

Proteine totali	7.84 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	3.82 ‰	————	1.09 ‰
Sieroalbumina	4.02 ‰	Globulina	

Le condizioni del paziente sono andate migliorando lentamente ed il 22 febbraio 1929 esce dall'Ospedale contro il parere dei sanitari.

OSSERVAZIONE IX. — I. A.

Diagnosi: Ipertensione ed ipertrofia del ventricolo sinistro. Emiplegia D. da probabile emorragia cerebrale.

Nulla di particolare nel gentilizio e nella personale anamnesi remota. Nel 1928 fu ricoverato in Ospedale per nefrite cronica ed emiplegia D. di cui andò progressivamente migliorando. Ha sempre avuto però cefalea, vertigini ed indebolimento progressivo della vista. Diuresi abbondante specie durante la notte. Entra in Ospedale il 20 settembre 1929.

E. O. Condizioni generali discrete. Sensorio ottuso. Non edemi. Polso 76 ritmico a pressione elevata. Nulla al torace. Cuore ingrandito: Soffio sistolico alla punta; 2° tono aortico forte e metallico.

Prmx 250; Prmn 140 (Riva Rocci).

Esame delle urine: P. S. 1014; albumina 0.50 ‰.

Azotemia: 0.42 ‰.

RICERCHE PERSONALI.

Proteine totali	8.63 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	3.98 ‰	————	1.16 ‰
Sieroalbumina	4.65 ‰	Globulina	

Il paziente migliorato grado a grado, riesce dall'Ospedale il 19 febbraio 1929.

OSSERVAZIONE X. — C. G., 50 a.

Diagnosi: Nefrite cronica. Ipertensione. Influenza a forma bronchiale. Bronchite della base S.

Nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi remota personale. I primi disturbi dell'attuale malattia risalgono al 1914. Palpitazioni, facile stanchezza, dispnea da sforzo, frequenti cefalee, scotomi e claudicazione intermittente. Entra in Ospedale il 10 febbraio 1929.

E. O. Condizioni generali depresse. Polso 88 a pressione elevata. Al torace lieve riduzione alla base S. ove all'ascoltazione numerosi rantoli fini, sonori. Cuore leggermente ingrandito a D. Lieve rumore di soffio alla punta; 2° aortico molto rinforzato e metallico.

Prmx 230; Prmn 160 (Riva Rocci).

Esame delle urine: P. S. 1015; albumina tracce.

L'esame microscopico del sedimento dà cilindri ialino-granulosi; rare emazie.

Azotemia: 0.61 ‰; Reazione Wassermann: negativa.

RICERCHE PERSONALI.

19 febbraio 1929.

Proteine totali	8.20 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	3.21 ‰	————	1.55 ‰
Sieroalbumina	4.55 ‰	Globulina	

In seguito la paziente è andata mano mano migliorando.

27 febbraio 1920: Azotemia 0.58 ‰

Proteine totali	8.52 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	3.58 ‰	———	1.14 ‰
Sieroalbumina	4.54 ‰	Globulina	

La paziente esce in discrete condizioni il 2 marzo 1929.

Osservazione XI. — L. R.

Diagnosi: Nefrite cronica.

Il padre è morto 51 anni per polmonite; la madre a 61 anni per vizio cardiaco. Nega lues e malattie veneree. Forte bevitore e mangiatore. Nulla di importante nell'anamnesi remota. Durante la guerra mondiale fu ferito al braccio sinistro e guarì in 60 giorni. Sempre durante il servizio militare soffrì di ittero, per cui fu ricoverato in Ospedale. Ritornato in linea fu vittima dei gas asfissianti che gli apportarono un mostruoso gonfiore del viso, che andò attenuandosi nei giorni seguenti, quando comparvero disturbi a carico delio stomaco, senso di peso e inoltre dispnea, senso di soffocazione, vertigini, dolori lombari. Ricoverato in ospedale gli fu riconosciuta una lesione renale. Si rimise in discrete condizioni col cessare dei disturbi suddetti. Nel 1920 incominciarono a comparire edemi agli arti inferiori che mano mano si estesero a tutto il corpo. Tali fenomeni scomparvero dopo circa un mese ed è stato bene fino al dicembre 1928 nella quale epoca avvertì sonnolenza, indebolimento della memoria e cefalea persistente. Comparvero edemi agli arti inferiori Col riposo tale sintomatologia si attenuò, ma in seguito ad errori dietetici si ripresentarono ancora e dovette rimettersi a letto. Essendosi accentuata la cefalea, le vertigini, il senso di confusione mentale e la dispnea, fu ricoverato in Ospedale il 15 febbraio 1929.

E. A. Dispnea intensa. Cianosi dei pomelli e delle labbra. Edemi degli arti inferiori. Polso piccolo, frequente, a pressione elevata. Nulla al torace. Cuore ingrandito in toto. 1° tono forte alla punta; 2° tono sulla polmonare sdoppiato.

Prmx 200; Prmn 130 (Riva Rocci).

Esame delle urine: P. S. 1016; albumina 0.60 ‰

L'esame microscopico del sedimento dà la presenza di rare emazie; moltissimi cilindri granulosi.

Si pratica la puntura lombare con fuoruscita di liquido a forte pressione.

26 febbraio 1929: Azotemia 1.39 ‰.

Ricerche personali.

Proteine totali	6.58 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	2.45 ‰	———	1.80 ‰
Sieroalbumina	4.49 ‰	Globulina	

Nei giorni seguenti le condizioni dell'infermo sono andate gradatamente migliorando.

Il 10 marzo 1929:

Proteine totali	8.84 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	4.87 ‰	———	0.77 ‰
Sieroalbumina	3.97 ‰	Globulina	

Contro il parere dei sanitari il paziente lascia l'Ospedale il 24 marzo 1929.

Osservazione XII. — A. A., 20 a.

Diagnosi: Glomerulonefrite a focolai influenzale.

Nulla di particolare nel gentilizio. Sposò a 15 anni un uomo apparentemente sano. Ha avuto due gravidanze bene condotte a termine, ma i due figli morirono in tenera età per gastro-enterite. Il 10 febbraio 1929 fu colpita improvvisamente da febbre alta preceduta da brivido intenso. Aveva inoltre malessere generale, cefalea intensa, dolore agli occhi dai quali dopo qualche giorno fuoriusciva scarsa secrezione siero-purulenta. Mentre tali fenomeni andavano regredendo, la paziente notò che le urine avevano assunto un colorito rossastro e la diuresi era scarsa e anzi dalle ore dieci del 17 febbraio era anurica e il 18 entrò in Ospedale.

E. O. Condizioni generali depresse. Scarsi edemi degli arti inferiori. Pupille uguali scarsamente reagenti. Polso 100 ritmico a pressione discreta. Facies iperemica; tonsille aumentate di volume ed arrossate specie la S. Nulla all'apparato cardiovascolare.

Esame delle urine: P. S. 1012; albumina 1.50 ‰; sangue presente.

L'esame microscopico del sedimento dimostra numerose emazie; cilindri granulosi ed ematici. Epitelii renali.

Azotemia: 0.49 ‰; Reazione Wassermann: negativa.

Alle ore sedici del giono 18 febbraio, la paziente (che era anurica dalle ore dieci del 17) ha cominciato ad orinare spontaneamente.

Ricerche personali.

22 febbraio 1929:

Proteine totali	9.56 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	6.54 ‰	———	0.50 ‰
Sieroalbumina	3.32 ‰	Globulina	

La diuresi nei giorni seguenti si è fatta sempre più abbondante; le condizioni generali sono molto migliorate ed il 29 febbraio 1929 la paziente esce dall'Ospedale.

Osservazione XIII. — M. E., 17 a.

Diagnosi: Nefrite acuta a focolai.

Nulla nel gentilizio. A 11 anni ha sofferto di manifestazioni tubercolari ossee di cui è guarita discretamente bene. Alla metà di febbraio 1929 in seguito ad affezione febbrile influenzale ebbe notevole diminuzione della diuresi ed edemi palpebrali. Entra in ospedale il 14 febbraio 1929.

E. O. Apiretica. Nulla di notevole all'esame obiettivo generale. Solamente il cuore è lievemente ingrandito e all'ascoltazione lieve soffio sistolico.

Esame delle urine: P. S. 1018; albumina 12 ‰.

L'esame microscopico del sedimento dà presenza di emazie, cilindri ematici e granulosi.

4 marzo 1929: Azotemia 4.19 ‰.

Ricerche personali.

Proteine totali	8.63 ‰	Albumina	
Sieroglobulina	4.27 ‰	———	1.02 ‰
Sieroalbumina	4.36 ‰	Globulina	

Osservazione XIV. — S. A., 17 a.

Diagnosi: Glomerulonefrite a focolai influenzale.

Nulla nel gentilizio e nell'anamnesi remota. Entra in Ospedale il 2 marzo 1929 perchè da una settimana ha febbre alta e turgescenza del viso.

E. O. Condizioni generali depresse. Edemi del volto specie nelle regioni palpebrali. Null'altro di particolare nei diversi organi e sistemi.

Esame delle urine: P. S. 1014; albumina 0.25 ‰.

L'esame microscopico del sedimento dà presenza di emazie e cilindri ialino-granulosi e granulosi.

Prmx 140; Prmn 80 (Riva Rocci).

Azotemia: 0.40 ‰.

Ricerche personali.

Proteine totali	8.50 ‰	Albumina	
Sieroglobulina	3.69 ‰	———	1.30 ‰
Sieroalbumina	4.81 ‰	Globulina	

La paziente, in condizioni alquanto migliorate esce dall'Ospedale il 24 maggio 1929.

Osservazione XV. — A. F., 33 a.

Diagnosi: Nefrite cronica.

Nulla di particolare nel gentilizio. Nell'infanzia ha sofferto di comuni esantemi e a 25 anni di parotite, a seguito della quale residuò diminuzione dell'acutezza uditiva

e ronzio alle orecchie. Ha sofferto sempre di stipsi ostinata. In seguito cominciò a soffrire di cefalea e di annebbiamento della vista accompagnato talora da fosfemi. Ebbe anche affanno e tachicardia: fenomeni che si accentuavano con le fatiche. Al principio del 1927 cominciò ad avvertire dopo i pasti bruciore allo stomaco, ma ciò non ostante la paziente continuò ad attendere alle sue occupazioni. Nell'aprile 1928 in seguito ad un forte annebbiamento dell'occhio destro, si recò dall'oculista il quale con l'esame del fondo dell'occhio, con la misura della pressione, con l'esame dell'urina diagnosticò la presenza di una nefrite. Messa a riposo e a dieta opportuna ebbe un miglioramento della sintomatologia descritta. A seguito dell'aumento dell'astenia e della dispnea entra in Ospedale il 31 gennaio 1929.

E. O. Condizioni generali scadute. Non edemi. Cuore ingrandito in toto. All'ascoltazione ritmo di galoppo. Polso aumentato di frequenza a pressione alta, ritmico. Fegato e milza aumentati di volume e debordanti.

Prmx 225; Prmn 165 (Riva Rocci).

Azotemia: 0.60 ‰.

Esame delle urine: P. S. 1010; albumina 2 ‰.

L'esame microscopico del sedimento dà la presenza di emazie e di cilindri granulosi.

Nei giorni seguenti pur diminuendo la quantità di albumina nelle urine, la paziente accusa forte cefalea e maggiore diminuzione del visus.

Il 4 febbraio le viene praticato un salasso.

Azotemia: 0.60 ‰.

RICERCHE PERSONALI.

Proteine totali	9.56 ‰	Albumina / Globulina	0.60 ‰
Sieroglobulina	5.88 ‰		
Sieroalbumina	3.68 ‰		

OSSERVAZIONE XVI. — C. N., 21 a.

Diagnosi: Nefrite cronica.

Nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi personale remota. Modico bevitore e fumatore. Nega lues e malattie veneree. Non ha prestato servizio militare per deficienza del perimetro toracico. Il 28 febbraio 1929 cominciò ad avvertire malessere vago unito a dolori di gola, e alla regione lombare. Aveva cefalea e modica febbre. L'urina richiamò l'attenzione del malato per il forte colorito scuro per cui chiese ricovero in Ospedale dove entrò il 2 marzo 1929.

E. O. Condizioni generali discrete. Sensorio integro. Non edemi. Polso 84 ritmico a media pressione. Cuore nei limiti normali. Fegato e milza appena palpabili all'arcata.

Prmx 105; Prmn 65 (Riva Rocci).

Esame delle urine: P. S. 1015; albumina 1.50 ‰.

L'esame microscopico del sedimento dà presenza di numerose emazie e di cilindri granulosi ed ematici.

Azotemia 1.66 ‰; Reaz. Wassermann: negativa.

Nei giorni seguenti le urine e le condizioni generali del malato si sono mantenute stazionarie.

2 marzo 1929: Azotemia 0.65 ‰.

RICERCHE PERSONALI.

Proteine totali	8.41 ‰	Albumina / Globulina	1.11 ‰
Sieroglobulina	3.98 ‰		
Sieroalbumina	4.43 ‰		

Il 2 aprile 1929: Azotemia 0.80 ‰.

Il reperto microscopico delle urine è rimasto pressochè invariato.

Proteine totali	11.046 ‰	Albumina / Globulina	0.56 ‰
Sieroglobulina	7.06 ‰		
Sieroalbumina	3.986 ‰		

Nei giorni seguenti le condizioni migliorarono ed il paziente contro il parere dei sanitari ha lasciato l'Ospedale.

OSSERVAZIONE XVII. — C. R., 56 a.

Diagnosi: Sclerosi renale. Iposistolia.

Nulla nel gentilizio e nell'anemnesi remota personale. Forte bevitore e fumatore. In gioventù contrasse blenorragia ed un'ulcera, dice di natura venerea. Nel 1917 ebbe all'improvviso una lipotimia di cui si riebbe dopo circa 20 minuti. In seguito dice di essere stato sempre bene. Nel 1918 cominciò ad avvertire astenia, cefalea, formicolio agli arti, facile sonnolenza ed edemi agli arti inferiori. Fu ricoverato in Ospedale e ne uscì migliorato. Nel 1922 a mano a mano i disturbi suddetti si ripresentarono e nuovamente per essi fu degente 15 giorni in Ospedale. Nei periodi seguenti ha notato alternative di remissione e di malattia, però il 18 febbraio 1929 col ripresentarsi in modo più accentuato dei disturbi già elencati fu ricoverato in Ospedale.

E. O. Condizioni generali piuttosto gravi. Facies pallida con lieve cianosi. Obbligato il decubito semiseduto. Polso 110 ritmico, molle. Nulla al torace. Cuore ingrandito in toto. Fegato duro, dolente, debordante quattro dita dall'arcata.

Esame delle urine: P. S. 1008; albumina: tracce.

L'esame microscopico del sedimento dà presenza di emazie e cilindri ialino-granulosi.

21 febbraio 1929: Azotemia 0.84 ‰.

Il 25 febbraio il paziente ha avuto conati di vomito, però nei giorni seguenti le condizioni generali sono andate lentamente migliorando.

13 marzo 1929:
Prmx 180; Prmn 110 (Riva Rocci).
Azotemia: 0.42 ‰.

RICERCHE PERSONALI.

Proteine totali	6.18 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	2.67 ‰	———	1.61 ‰
Sieroalbumine	4.31 ‰	Globulina	

In condizioni migliorate il paziente esce dall'Ospedale il 26 marzo 1929.

OSSERVAZIONE XVIII. — P. E., 22 a.

Diagnosi: Nefrite cronica con insufficienza renale.

Nulla di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi personale remota. Alla metà di agosto 1928 notò disturbi vaghi consistenti in malessere generale astenia ed anoressia: frequente cefalea, vertigini, talvolta vomito alimentare che coincideva con l'accentuarsi della cefalea. La paziente non dette valore a tale sintomatologia perchè l'attribuiva alla gravidanza. Abortì nel settembre dello stesso anno, ma in seguito i disturbi su descritti rimasero immutati per cui consultò un sanitario il quale riscontrò presenza di albumina nelle urine e prescrisse dieta appropriata. Nel febbraio 1929 comparve edema del viso ed in minor grado edemi degli arti inferiori. Diuresi scarsa. Entra in Ospedale il 6 aprile 1929.

E. O. Condizioni generali depresse. Edemi modici del volto e degli arti inferiori. Pupille miotiche scarsamente reagenti. Cuore ingrandito in toto. All'ascoltazione soffio su tutti i focolai. 2° tono aortico rinforzato e metallico.

Il 6 aprile 1929:
Prmx 175; Prmn 125 (Riva Rocci).
R. W.: Negativa.
Azotemia: 3.90 ‰; Cloruremia: 6.80 ‰.

RICERCHE PERSONALI.

Proteine totali	11.046 ‰	Albumina	
Sieroglobuline	0.42 ‰	———	0.72 ‰
Sieroalbumina	4.626 ‰	Globulina	

Nei giorni seguenti le condizioni generali vanno migliorando però persiste sempre cefalea.

All'esame oftalmoscopico si riscontra una papilla iperemica con retinite d'alto grado.

L'11 aprile si notano numerose echimosi e qualche scarsa macchia emorragica sulla cute degli arti inferiori; i riflessi sono tutti estremamente vivaci e si ha con facilità clono della rotola. Contrazione spontanea rapida di alcuni gruppi muscolari.

Azotemia 5.12 ‰.

Proteine totali	11.47 ‰	$\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ 0.83 ‰
Sieroglobuline	6.24 ‰	
Sieroalbumina	5.23 ‰	

Nei giorni seguenti le condizioni dell'inferma peggiorano. Ha tendenza alla sonnolenza. L'albumina nelle urine è del 3 ‰. Ha vomito alimentare.

Azotemia 5.52 ‰.

Proteine totali	11.95 ‰	$\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ 1.33 ‰
Sieroglobulina	5.12 ‰	
Sieroalbumina	6.83 ‰	

I sintomi rilevati si vanno sempre accentuando; più intenso il torpore e la sonnolenza; persiste il vomito. È insorta svogliatezza, odore acetonico dell'alito. Tendenza del respiro ad assumere il tipo di Kusmaul.

Il 18 aprile 1929: Azotemia 6.27 ‰.

Proteine totali	12.318 ‰	$\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ 0.87 ‰
Sieroglobulina	6.57 ‰	
Sieroalbumina	5.748 ‰	

Nei giorni seguenti la sindrome dell'uremia cronica non ha subito modificazioni. È insorta stomatite ulcerosa localizzata alle gengive ed ai margini linguali. L'inferma perde urine e feci e muore il 23 aprile 1929.

CONCLUSIONI.

Dai dati riportati si desume che nei casi di nefrite acuta diffusa si ha un aumento globale delle proteine sanguigne fino a oltre 11 ‰. Nelle nefriti acute a focolaio si è trovato del pari un aumento delle proteine totali. ma meno rilevante. Un aumento che oltrepassa anche il 12 ‰ si è trovato nelle nefriti croniche con insufficienza renale. Un tasso albuminoideo basso si è trovato in un caso di nefrite cronica con impronta nefrosica. Il rapporto $\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ che nel normale oscilla intorno a 2, si trova quasi costantemente abbassato nei nefritici.

In qualche caso di nefrite cronica con insufficienza renale lieve e diuresi normale, il quoziente proteico si mantiene normale. I valori più bassi sono stati trovati nei casi di nefrite cronica con insufficienza renale.

Nello stesso individuo, in periodi diversi, si possono avere valori molto differenti del quoziente proteico, specialmente in rapporto con le variazioni della sufficienza renale. Nel caso (osservazione IV) in cui l'infermo ebbe una perdita di coscienza, il rapporto proteico che oscillava intorno a 1 scese a 0,27, rimanendo invariata la quantità globale delle albumine. Non si è trovato una relazione fra tasso azotemico e rapporto albuminoideo, nè tra pressione sanguigna e rapporto proteico.

Riporto lo specchietto riassuntivo dei risultati ottenuti:

Osserv.	Diagnosi	Proteine Totali	Siero Globulina	Siero Albumina	Quo: Albumina / Globulina
I.	Glom. Nefr. cronica; Dif. Ins. Ren.; Ipertensione.	9.35 9.23 9.23	5.88 5.61 4.69	3.47 3.62 4.54	0.59 0.64 0.96
II.	Nefrite acuta	8.84 11.47 8.62	4.87 7.31 3.91	3.97 4.16 4.71	0.77 0.56 1.20
III.	Nefrite cronica con impr. nefrosica.	5.90 5.46	1.96 1.84	3.94 3.62	2.01 1.85
IV.	Nefrite Ins. aort.	8.02 8.63 8.20 8.84	3.42 4.45 6.60 4.87	4.60 4.18 4.60 3.97	1.34 0.91 0.27 0.81
V.	Nefrite Ins. aort.	8.064 9.774	3.58 6.84	4.484 2.934	1.25 0.42
VI.	Nefrite cronica	7.84 6.38 8.064	3.58 2.24 2 15	4.26 4.14 5.914	1.18 1.89 2.74
VII.	Ipert. Ins. ren.; emiparesi S. da tromb. pericapsulare.	10.83 9.67	7.06 6.57	3.77 3.10	0.53 0.47
VIII.	Nefrite cronica ins. car.	7.84	3.82	4.02	1.05
IX.	Nefr. cron. Ipert. ed ipert. V. S. Emip. da prob. emorragia sin.	8.63	3.98	4.65	1.16
X.	Ipert. nefroscl. Inf. Br.; base S.	8.20 8.52	3.21 3.98	4.99 4.54	1.55 1.14
XI.	Nefrite cronica	6.98 8.84	2.49 4.87	4.49 3.97	1.80 0.77
XII.	Glom. Nefr. a focolai	9.56	6.54	3.32	0.50
XIII.	Nefrite acuta	8.63	4.27	4.36	1.02
XIV.	Glom. nef. inf. a focolai	8.50	3.69	4.81	1.30
XV.	Nefrite cronica	9.56	5.88	3.68	0.60
XVI.	Nefrite cronica	8.41 11.046	3.98 7.06	4.43 3.986	1.11 0.56
XVII.	Scler. renale. Iposistolia.	6.98	2.67	4.31	1.61
XVIII.	Nefrite cronica con insufficienza renale.	11.046 11.47 11.95 12.318	6.42 6.24 5.12 6.57	4.626 5.23 6.83 5.748	0.72 0.83 1.33 0.87

RIASSUNTO.

L'A. col metodo refrattometrico ha ricercato il quoziente albuminoideo in malati di lesione renale. Ha trovato un aumento costante e globale delle proteine nei casi di nefrite acuta diffusa ed il rapporto $\frac{\text{Albumina}}{\text{Globulina}}$ costantemente abbassato.

BIBLIOGRAFIA.

KOLLERT e STARLINGER. Klin. Woch., n. 34, 1922.
LINDER, LUNDSGARD, v. SLYKE. The Journ. of exp. Med., n. 6, 1924.
RUNSZNYAK, BARAT, KURTHY. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 98, Heft 4/6, 1924.
EBEL. Monatschr. f. Kinderh., Bd. XXIX, H. 2.
PETSCHACHER, U. HONLINGER. Wien. Arch. f. innere Med., Bd. IX, n. 2.
RUNSZNYAK. Klin. Woch., n. 43, 1923.
KOLLERT. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 97, n. 4-6, 1923.
DRESEL. Klin. Woch., n. 52, 1923.
ACHARD, GRIGAUT, CODOUNIS et BOUTROUX. Acad. de Méd., 11 giugno 1929.
SCHIASSI. Arch. di Pat. e Clin. Medica, 1921, fasc. I.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DEGLI OSPEDALI RIUNITI DI ROMA
diretto dal prof. ALESSIO NAZARI.

Contributo casistico (10 casi) allo studio della leucemia acuta.

Dott. MARIO GALLI, medico assistente.

Data la rarità della malattia, ho creduto opportuno di pubblicare 10 osservazioni cliniche e in parte anche anatomo-patologiche, più o meno complete di casi di leucemia acuta, occorsi negli ultimi 25 anni, e precisamente: 5 casi nell'Ospedale di Santo Spirito, 1 caso nell'Ospedale di San Giovanni, 1 caso nella Clinica Medica e 3 casi in clientela privata.

Espongo in ordine cronologico i risultati di queste osservazioni che ritengo possano rappresentare un contributo statistico di qualche interesse allo studio della malattia.

CASO I. — Os. Nulla in via ascendente nè collaterale. Giovane di circa 23 anni, robustissimo, dedito agli sport atletici nei quali era fortissimo. Ha sempre goduto di ottima salute. Non venereo, nè sifilitico.

Ammalò improvvisamente di malattia acuta febbrile con stato di notevole depressione delle forze, sensorio e coscienza integre, *scarse emorragie cutanee*, ematuria, sintomi che in pochi giorni si aggravarono. Dal prof. Marchiafava fu fatta diagnosi di leucemia acuta, e mentre ci si accingeva a fare la conta degli elementi morfologici del sangue, l'*infermo fu colpito improvvisamente da emiplegia destra*, alla quale dopo circa 10 ore seguiva la morte

Fu impossibile eseguire l'autopsia. L'esame morfologico del sangue che solo potè essere praticato diede il seguente risultato: Leucemia *acuta linfatica*.

CASO II. — Ric., giovane di 20 anni, robusto. Nulla in via ascendente nè collaterale. Durante il servizio militare è colpito improvvisamente da malessere generale con modica febbre e senso crescente di debolezza. Riconosciuto a stento come ammalato dai medici militari, dopo pochi giorni le sue condizioni si aggravano, si verificano rapidamente estese e *numerose emorragie sottocutanee, sottomucose nasali* e sottocongiuntivali, ecc.

Trasportato a Roma in Casa di Salute l'infermo vi muore dopo circa 16 ore di degenza. Fu possibile solo praticare l'esame morfologico del sangue che diede il seguente risultato: Leucemia *acuta linfatica.*

Caso III. — A. V., di anni 56, guardiano di campagna; entra nell'Ospedale di S. Spirito il giorno 19 settembre 1909.

Nulla dal lato ereditario. Da bambino non ebbe alcuna malattia. Non venereo nè sifilitico, ha figli sani e robusti. È modico bevitore, e godette sempre di ottima salute fino a due mesi e mezzo fa quando cominciò ad avvertire difficoltà a deglutire gli alimenti solidi provocata più dal cattivo sapore che gli sembrava avessero questi che da ostacolo materiale. Sforzandosi di superare questo disgusto riesce ancora ad inghiottire il pane. I liquidi sono ingeriti senza difficoltà e senza provocare disgusto. L'infermo avverte una sensazione vaga di restringimento in corrispondenza del giugulo. Non accusa disturbi gastrici, e non ha mai avuto vomito. Si è accorto di avere avuto qualche volta la febbre nelle ore della sera e sudori notturni. Da due giorni si è avveduto di un gonfiore della tonsilla destra.

L'esame obbiettivo al momento dell'ingresso rivelava condizioni generali scadenti, voluminosa ernia scrotale destra, *modico tumore di milza* indistintamente palpabile; *tumefazione della tonsilla destra,* intensamente arrossata con *placche necrotiche.* Polso frequente (96), temperatura febbrile. Nulla a carico degli altri organi. Albuminuria con presenza di cilindri granulosi e di emazie nel sedimento urinario.

Durante la degenza la temperatura si mantenne continuamente febbrile. Il giorno 22 settembre comparvero *chiazze emorragiche sul palato e sulla mucosa gengivale* che si estesero a tutte le gengive e in alcuni punti si trasformarono in chiazze necrotiche con alito fetidissimo e sputo emorragico. Il giorno 25 cominciò una *diarrea con feci liquide sanguinolenti,* che durò, ribelle ad ogni trattamento, fino alla morte dell'infermo, che avvenne il giorno 30 settembre, 11 giorni dopo l'ingresso nell'Ospedale, circa *tre mesi* dall'inizio della malattia in uno stato di grave prostrazione e di anemia, preceduta dalla comparsa di *emorragie cutanee* sottocongiuntivali e retiniche.

L'autopsia eseguita poche ore dopo la morte diede il seguente reperto: cadavere anemico, emorragie puntiformi cutanee, emorragie sottocongiuntivali e retiniche; modica ipertrofia e dilatazione del cuore con emorragie sottoepicardiche e sottoendocardiche. Enfisema polmonare lieve con emorragie sottopleuriche. Tumore di fegato e di milza con infiltrazione emorragica. Nefrite parenchimatosa. Infiltrazione emorragica e necrosi della mucosa delle gengive della base della lingua, dell'epiglottide e della laringe. Ipertrofia delle tonsille con infiltrazione emorragica e vaste ulceri necrotiche. Colite ulcerosa emorragica diffusa. Metaplasia grigia del midollo osseo.

L'esame del sangue del cadavere permise di fare la diagnosi di leucemia acuta midollare che non era stata fatta durante la vita.

L'esame istopatologico degli organi ha dato il seguente risultato:

Cuore: Infiltrazione leucemica diffusa e nodulare nel connettivo sottoepicardico, infiltrazione diffusa e in forma di noduli allungati del miocardio.

Polmone: Lieve enfisema con iperplasia dei follicoli linfatici e focolai d'infiltra zione emorragica sottopleurica.

Intestino: (crasso) focolai circoscritti di necrosi della mucosa e sottomucosa con infiltrazione leucemica ed emorragie della mucosa, del connettivo proprio della mucosa e del connettivo della sottomucosa circostante.

Fegato: Infiltrazione leucemica perilobulare nel connettivo periportale e diffusa.

Milza: Atrofia notevole dei follicoli linfatici e trasformazione leucemica della polpa.

Rene: Infiltrazione leucemica diffusa, più accentuata nella sostanza midollare e procedente da questa a strie lungo il decorso dei vasi nella sostanza corticale. L'infiltrazione ha determinato in alcuni punti l'atrofia e la scomparsa dei tubuli renali corrispondenti. I glomeruli si presentano normali.

Tonsille: Ulcere necrotiche circondanti le cripte con infiltrazione emorragica leucemica del tessuto tonsillare e atrofia dei follicoli.

Epiglottide: Ulcerazione necrotica ed emorragica della mucosa con infiltrazione leucemica, emorragica della mucosa stessa e del connettivo sottomucoso.

Caso IV. — Signora B. B., di anni 62. Dopo di aver sofferto gravi dispiaceri nell'inverno scorso, ammalò d'influenza e dal mese di marzo provò anoressia, insonnia, affanno e palpitazioni.

Fu notata una *tinta leggermente itterica*, deperimento e debolezza progressiva, febbre quotidiana vespertina, urine scarse, molto colorate, con copioso sedimento di colore rosso mattone. Le condizioni dell'inferma si aggravarono e la debolezza giunse a tal grado da obbligarla a letto dal giorno 20 di giugno.

Il prof. Marchiafava nella sua visita del 22 giugno riscontrò all'esame obbiettivo dell'inferma quanto segue: lieve colorazione subitterica, lingua sana, gengive rosee non turgide, senza traccia di emorragie nè di ulcerazioni. Polmoni normali; cuore aumentato di volume con forte rumore sistolico più intenso alla base; polso molle e frequente; fegato aumentato di volume e di consistenza, con superficie liscia e bordo non tagliente; *milza aumentata* di volume, debordante di circa 6 centimetri dall'arcata costale; assenza di edemi e di emorragie cutanee. Orine scarse con abbondante sedimento di urati, assenza di albumina e di glucosio, presenza di abbondante *urobilina* senza traccie di pigmenti biliari.

L'esame del sangue diede il seguente risultato:

Emoglobina (Fleischl), 65; globuli rossi 4.500.000; globuli bianchi, cifra totale 74.500 in grande *prevalenza linfociti piccoli e grandi*. Tra i polinucleati si notava un discreto numero di eosinofili. *Scarsi mielociti* neutrofili ed eosinofili.

La diagnosi fu di *leucemia acuta* con reperto ematologico *linfemico*. L'esito letale avvenne dopo pochi giorni nel coma.

È degno di nota in questo caso la *mancanza di ogni segno di diatesi emorragica* che secondo tutti gli autori è quasi costante o manca rarissimamente durante tutto il corso della malattia.

Caso V. — M. M., sottotenente 64° fanteria, morto il 15 gennaio 1899. L'infermo fu studiato dal prof. Marchiafava nell'Ospedale Militare di Roma.

Anamnesi ed esame obbiettivo del giorno 6 gennaio:

Il padre morì di nefrite, la madre è vivente e sana.

L'infermo all'età di 13 anni soffrì di tifo che ebbe decorso grave e prolungato ma di cui guarì completamente. Nel 1897 fu contagiato di blenorragia. Circa l'inizio della malattia attuale l'infermo asserisce che il 16 novembre 1898 cominciò ad avvertire un senso di malessere generale e che dopo qualche giorno fu colto da modica febbre, spossatezza e dolori vaghi per tutta la persona. Malgrado ciò continuò a prestare servizio fino all'8 dicembre quando fu obbligato a letto per un dolore sordo ma molestissimo al torace sinistro con febbre alta senza tipo ben definito. Il medico curante rilevò la presenza di un versamento nella cavità pleurica destra e con una puntura esplorativa estrasse un liquido emorragico su cui non fece speciali ricerche. L'infermo narra che nei primi giorni della malattia ebbe abbondanti sudori che poi erano cessati; ebbe anche ripetute e copiose epistassi.

L'infermo presentava obbiettivamente la pelle e le mucose pallidissime. *Le glandole linfatiche* del collo, delle ascelle e degli inguini *aumentate* leggermente di volume fino a quello di un chicco di grano turco, erano dure e spostabili. Delle ossa il solo corpo dello sterno era vivamente dolente alla pressione. L'esame obbiettivo del torace dimostrava: area cardiaca alquanto aumentata lievemente debordante a destra, ictus della punta al quinto spazio un poco all'esterno della linea mammellare. Soffio aspro che accompagnava e sostituiva il primo tono sul focolaio della mitrale. Assenza di rinforzo del 2° tono della polmonare. Ipofonesi alla base del torace destro con diminuzione del fremito vocale tattile e con lievi rumori di sfregamento.

L'esame obbiettivo dell'addome dava un reperto normale, *il fegato e la milza erano di volume normale*. Normale il risultato dell'esame del sistema nervoso e degli organi dei sensi. L'infermo accusava una diminuzione del potere visivo, e diceva di vedere gli oggetti come annebbiati. L'esame oftalmoscopico non fu praticato. L'esame delle urine rivelò: peso specifico basso (1012-1014) reazione acida, assenza di albumina, di glucosio, di

urobilina e di pigmenti biliari; *eccesso di acido urico e di urati;* nulla di patologico negli elementi morfologici del sedimento.

L'esame del sangue ripetuto varie volte dava il giorno 7 gennaio il seguente risultato: Emoglobina (Fleischl): 18; conta degli elementi figurati (Thoma-Zeiss): globuli rossi 1.060.000; globuli bianchi, cifra totale: 162.800 dei quali polinucleati, 72.000; mononucleati piccoli 90.000. Scarsissimi mononucleati grandi; assenza quasi completa di cellule eosinofile; scarse emazie nucleate.

Le condizioni dell'infermo andarono sempre peggiorando. Il giorno 7 ebbe una *copiosa emorragia* che richiese il tamponamento delle *fosse nasali.* In seguito si lamentò ripetutamente di crisi dolorose epigastriche. Senza altre particolarità le condizioni si aggravarono progressivamente fino alla morte che avvenne la sera del 15 gennaio dopo 10 giorni di degenza, *due mesi* circa dall'inizio della malattia. Durante la degenza la temperatura, febbrile, ebbe un andamento continuo remittente.

L'autopsia, eseguita 17 ore dopo la morte, ha dato il seguente risultato: cadavere con sviluppo scheletrico regolare, con masse muscolari poco sviluppate e scomparsa quasi completa del pannicolo adiposo. Organi toracici: assenza di residui del timo. Aderenza pleurica fibrosa alla base del polmone sinistro, che appare anemico, con emorragie puntiformi sottopleuriche. Pleurite siero-fibrinosa-emorragica destra; polmone destro anemico, anch'esso con emorragie puntiformi sottopleuriche. Cuore alquanto aumentato di volume (peso gr. 440). Apparecchi valvolari sani. Degenerazione grassa sottoendocardica del miocardio. Le cavità cardiache sono ripiene di grossi e densi coaguli biancogrigiastri. Aorta e glandole linfatiche del mediastino, normali.

Organi addominali: *Milza di volume e d'aspetto normale* con lieve ispessimento delle trabecole connettivali (peso gr. 120). Fegato di volume normale (peso gr. 1330), con aspetto variegato della superficie di taglio, sulla quale si vedono punti rossastri circondati da aloni giallognoli corrispondenti rispettivamente alle parti centrali e periferiche dei singoli lobuli (emosiderosi). Reni anemici con alcuni piccoli noduli biancastri della grandezza di un chicco di miglio nella sostanza corticale. Stomaco d'aspetto normale, anemico con emorragie sottomucose. Intestino anemico. Glandole mesenteriche e retroperitoneali di volume e d'aspetto normali.

Metaplasia diffusa con aspetto purisimile del midollo di tutte le ossa piatte e lunghe esaminate.

Caso VI. — S. L., di anni 19, cocchiere, celibe; entra nell'Ospedale di S. Spirito il giorno 19 giugno 1910. L'infermo ha il padre, la madre, e sei fratelli viventi e sani. Due fratelli sono morti di morbillo e d'eclampsia, uno di meningite e nefrite. L'infermo ha sofferto di rosalia all'età di un anno e mezzo: poi è sempre stato bene.

Non venereo nè sifilitico; non fumatore nè bevitore.

Circa la presente malattia egli narra che un mese prima era stato colpito da *dolori alle gengive con tumefazione* e arrossamento delle medesime ed emissione di pus dalla bocca. Queste manifestazioni locali, accompagnate da leggera febbre nelle ore della sera e da un senso di debolezza generale sono durate fino al suo ingresso nell'Ospedale, sebbene in minor grado. Circa dieci giorni prima di questo l'infermo è divenuto *itterico*, e da cinque giorni si lamenta di dolori vaghi nella regione superiore dell'addome. Ha un certo grado di stitichezza, una sola volta ebbe vomito dieci giorni fa, e negli ultimi giorni ha avuto una temperatura subfebbrile che non ha superato i 37°,3.

L'esame obbiettivo, eseguito il giorno dell'ingresso nell'ospedale, diede il seguente risultato: individuo di costituzione scheletrica regolare con masse muscolari bene sviluppate e scarso pannicolo adiposo. Colorazione itterica gialla diffusa della pelle e delle mucose. L'infermo sta a preferenza nel decubito supino colle coscie flesse sul bacino. Sensorio integro. Respiro esclusivamente costale superiore, con una frequenza di 42. Polso 102. Piccole emorragie sottocutanee più numerose nella regione anteriore del torace. Lievi edemi degli arti inferiori. Lingua arida, patinosa; bordi gengivali tumidi, scollati e sanguinanti. L'*ultimo molare* inferiore di sinistra è *oscillante*, e la compressione della gengiva determina uscita di pus. Addome teso poco trattabile. *Il fegato*, notevolmente *aumentato di volume* e di consistenza raggiunge lungo la linea mediana l'ombelicale trasversa, superandola di tre dita trasverse lungo la mammillare, e il suo margine inferiore arrotondato e dolente si sposta poco nei movimenti respiratori. *Milza*

aumentata di volume, poco distintamente palpabile. Assenza di tumefazioni glandolari linfatiche. Urine normali leggermente itteriche. Feci parzialmente colorate dalla bile. L'esame del sangue diede il seguente risultato: conta degli elementi morfologici (Thoma-Zeiss), globuli rossi 4.200.000; globuli bianchi 16.000. Nei preparati colorati si notò la presenza di *abbondanti mielociti*, di *normoblasti* e di *gigantoblasti* ortocromatici e policromatofili.

Durante la degenza l'infermo ebbe sempre febbre a tipo intermittente irregolare. Il polso oscillò fra un minimo di 88 e un massimo di 125, il respiro fra 36 e 40. La diuresi oscillò fra un minimo di 1200 con un peso specifico di 1014 e un massimo di 3200 con un peso specifico di 1006. Le feci poltacee e poco colorate divennero picee dopo un'intensa epistassi del giorno 17. Dal giorno 14 l'infermo era caduto in uno stato soporoso, nel quale rimase fino alla morte che avvenne nelle prime ore del giorno 19 dopo 11 giorni di degenza e dopo circa 41 giorni di malattia.

Il giorno 13 furono *eseguite le culture del sangue* estratto da una delle vene del braccio. I brodi *rimasero sterili* come rimasero sterili tutte le provette contenenti sangue e miscela citrosodica, le brodoculture di passaggio, e due piastre seminate col sangue sospeso nella miscela citrosodica (prof. De Blasi). L'inoculazione di sangue eseguita lo stesso giorno nel peritoneo di una scimmia diede risultato completamente negativo.

L'autopsia eseguita 9 ore dopo la morte diede il seguente risultato: ittero giallo-universale; ipostasi cadaveriche della faccia, del dorso e degli arti inferiori: dal naso fuoriesce sangue scuro; edema degli arti inferiori e dello scroto; dall'apertura dell'addome esce liquido sieroso intensamente colorato dalla bile in notevole quantità. Il fegato deborda dall'arcata costale di 9 cm. sull'ascellare anteriore, di 11 sull'emiclaveare, di 10 sulla sternale e di 2 sulla mammillare sinistra. Il diaframma tanto a destra che a sinistra raggiunge in alto la terza costa sull'ascellare anteriore. Area cardiaca scoperta, pericardio normale; cuore piccolo (peso gr. 230) con numerose emorragie puntiformi sottoepicardiche nella parte superiore del ventricolo sinistro, apparecchi valvolari normali; il miocardio pallido presenta sulla superficie di sezione chiazze più chiare, che si alternano con chiazze più scure; modico ispessimento diffuso dell'epicardio; l'aorta misura cm. 5. Il polmone sinistro è anormalmente trilobato come il destro che presenta scarse aderenze pleuriche fibrose, e un piccolo focolaio caseoso in corrispondenza dell'ilo, immediatamente al disopra dell'ingresso del bronco. Edema polmonare. *Milza* aumentata di volume con perisplenite fibrosa adesiva nella sua metà superiore (peso gr. 635), di consistenza molle elastica, con capsula liscia e tesa di colorito rosso vinoso scuro. Sulla superficie di sezione la polpa non fa ernia, e si presenta di colorito rosso vinoso scuro variegato, in alcuni punti più chiaro; i follicoli non sono distinti, le trabecole connettivali non sono ispessite. *Le glandole linfatiche del mesenterio aumentate di volume*, della grandezza media di un fagiuolo, presentano sulla superficie di taglio la parte midollare rossastra e la parte corticale giallognola. Fegato enormemente aumentato di volume in modo uniforme in tutti i suoi diametri; la cistifellea, nascosta sotto il margine epatico, ha le pareti molto ispessite; pancreas normale; *glandole linfatiche dell'ilo del fegato notevolmente aumentate di volume*, della grandezza di una noce; vie biliari pervie; la cistifellea contiene scarsa bile tenue di colorito giallognolo.

Peso del fegato Kg. 4.830; capsula liscia e tesa, di spessore normale; la superficie di sezione dell'organo ha un aspetto variegato dovuto all'alternarsi di sottili strie e travate, ramificate, di colorito rosso marrone scuro con zone più estese giallo-grigiastre, sulle quali si seguono le ramificazioni dei vasi sanguigni e biliari d'aspetto normale. Rene sinistro aumentato di volume, del peso di gr. 340; capsula surrenale normale; la capsula fibrosa del rene, facilmente distaccabile asporta con sè in alcuni punti piccole porzioni di sostanza corticale. Sulla superficie esterna del rene, messa allo scoperto col distacco della capsula fibrosa, si vedono noduli di grandezza variabile fra quella di un chicco di miglio a quella di un cece in numero di parecchie diecine; alcuni fra i più grandi di questi hanno un colorito giallognolo, altri sono manifestamente emorragici. Questi noduli si vedono approfondirsi sulla superficie di taglio dell'organo. Il rene destro, del peso di gr. 290, presenta gli stessi caratteri del rene sinistro, solo le dimensioni dei noduli sono alquanto maggiori e più intensamente emorragici. L'aorta, normale, è piccola, e misura all'altezza del primo paio delle arterie intercostali cm. 4. A destra si rileva tubercolosi cronica caseosa o

calcifica delle glandole linfatiche peribronchiali e peritracheali. Il midollo delle ossa è molle, fluido di colorito giallastro itterico.

L'esame del sangue dimostrò una leucemia acuta midollare con numerosissimi eritroblasti (normoblasti, gigantoblasti, orto- e poli-cromatici).

L'esame istopatologico degli organi ha dato il seguente risultato:

Cuore: Piccoli focolai d'infiltrazione leucemica perivasale nello spessore del miocardio, estesa infiltrazione diffusa del connettivo dell'endocardio e degli strati sottoendocardici più superficiali del miocardio; anche nello spessore del miocardio si vedono estese zone con ricchissima infiltrazione.

Fegato: La struttura dell'organo è appena riconoscibile da piccole porzioni di travate di cellule epatiche più o meno gravemente atrofiche e dissociate da un'enorme infiltrazione leucemica diffusa.

Milza: La struttura dell'organo è profondamente alterata per la trasformazione mieloide completa con estese zone d'infiltrazione emorragica.

Rene: Infiltrazione leucemica diffusa a chiazze ampie specialmente in corrispondenza del limite fra corticale e midollare, dove i tuboli retti e contorti, dissociati dall'infiltrazione, presentano gravissima atrofia fino alla loro scomparsa. I glomeruli appaiono normali.

Surreni: Modica infiltrazione leucemica della sostanza midollare e del connettivo pericapsulare.

Caso VII. — C. O., anni 30, nubile.

Anamnesi: Nulla di notevole nel gentilizio.

La paziente è nata a termine. Parto normale. Allattamento materno.

Nell'infanzia ha sofferto di crosta lattea; non malattie infantili esantematiche. Il suo sviluppo fu uno dei più normali. A 12 anni mestruò, e le mestruazioni si sono succedute in modo regolare per qualità, quantità e ritmo. Non è stata mai anemica; ogni tanto d'inverno è andata soggetta a tonsilliti, in genere della durata di pochi giorni. La nostra paziente studiava canto da 7 anni; negli ultimi tempi ogni tanto aveva dei periodi di debolezza, e negli ultimi mesi prima dell'attuale male i genitori si sono accorti d'un lieve pallore. Il 22 dicembre u. s. in seguito ad errori dietetici venne colta da *febbre*, *cefalea* e *dolori vaghi addominali*. La febbre continua remittente al mattino, dapprima lieve, aumentò progressivamente non sorpassando i 38°,5. La temperatura raggiungeva il suo massimo nelle ore pomeridiane. L'alvo in generale era stitico. Venne sottoposta a dieta lattea, e le venne prescritto salolo ed elmitolo. Dopo 10 giorni, improvvisamente, cominciò ad avere *emorragie dai genitali e dalle gengive*. Tali emorragie continuavano quando, dopo 4 giorni, comparvero delle *macchie rosse sulla cute di tutto il corpo*. Dopo due giorni dalla comparsa di queste macchie cominciò ad accusare *dolori alle grandi articolazioni* degli arti superiori e inferiori. La febbre intanto continuava quantunque lieve; al mattino era di qualche decimo per raggiungere i 38° e poco più nella sera. Spesso aveva sudori e lieve tosse senza escreato. Intanto si venne dimagrando, e presentando astonia fisica generale piuttosto profonda con lieve affanno. Verso il 2 gennaio le emorragie scomparvero. Le macchie impallidirono persistendo la lieve febbre continua e i dolori reumatoidi alle articolazioni e l'astenia fisica profonda.

Fu curata con iniezioni di ergotina ed iniezioni eccitanti.

È stata discretamente per 15 giorni circa.

Verso il 18 gennaio comparvero di nuovo perdite sanguigne dai genitali e dalle gengive senza nuova eruzione cutanea. Da allora le emorragie si mantengono costanti anzi sono aumentate in questi ultimi giorni. L'inferma accusa stanchezza generale, disappetenza, leggero affanno e spesso sudori freddi; annebbiamento della vista, febbre continua, remittente al mattino.

Entra in Clinica Medica il 1° febbraio 1915 alle 3 pom.

Stato presente: L'inferma trovasi in condizioni gravi. Costituzione buona. Pallore spiccato sui tegumenti esterni mentre è leggermente cianotica sulle labbra.

Respiro superficiale (40').

L'inferma si lamenta di dolori nelle grandi articolazioni degli arti superiori e inferiori e all'addome.

È affannata, assenza di edemi pretibiali, non ha tosse

Temperatura rettale 38°,2.

Apparato linfoghiandolare: Al collo si nota qualche piccolissima ghiandola. Nulla di speciale sulle regioni ascellari ed inguinali.

Torace: Ampio quadrangolare, l'inferma non si può osservare che per pochissimo tempo poichè aumenta l'affanno.

Si nota che l'emitorace sinistro rimane quasi immobile durante gli atti respiratori. Esiste ottusità netta posteriormente alla base ed in alto, mentre si ha una zona rischiarata in corrispondenza della fossa sottospinosa e alla metà superiore della regione interscapolare. Ottusità netta si ha anteriormente fino alla clavicola. Scomparsa dell'area di Traube.

Abolizione del fremito vocale tattile alla base; lo stesso anteriormente fino alla clavicola.

Posteriormente nella regione interscapolare e fosse sopra e sotto spinose, fremito vocale tattile diminuito. Esiste riduzione di suono lungo la colonna vertebrale. Assenza del triangolo paravertebrale di Grocco.

Soffio bronchiale intenso alla base; leggero sulle regioni alto posteriori e anteriori.

Polmone destro: nulla di speciale; si nota solo respiro un po' aspro su tutto l'ambito.

Cuore e vasi: Punta non visibile nè palpabile. Le sezioni destre debordano di un dito dalla marginale dello sterno. A sinistra l'ottusità cardiaca si confonde con quella polmonare.

Tachicardia: toni deboli: assenza di soffi.

Addome: Globoso ben confermato, trattabile, indolente, un po' meteorico con assenza di liquido.

Fegato: *Si palpa* a due dita dall'arcata costale, mobile, margini arrotondati, lisci, di consistenza piuttosto *molle, indolente*.

Superiormente l'ottusità relativa si trova nel 4° spazio intercostale lungo l'emiclaveare.

Milza: Superiormente l'ottusità si confonde con la precedente.

Inferiormente si palpa a 4 dita dall'arcata costale, mobile con margine arrotondato di consistenza piuttosto dura.

Discreta emorragia uterina.

Lievi e continue emorragie gengivali.

Sulla cute si notano qua e là emorragie puntiformi.

Esame del sangue: Eritrociti 1.990.000; leucociti 90.000; emoglobina 40 %; *esame del sangue colorato*: linfociti anormali (proto-linfociti) 75 %; assenza di emazie nucleate; assenza di mielociti; linfociti 10 %; polinucleati 8 %; forme di passaggio 5 %; mononucleati 2 %.

Policromatofilia, anisocitosi lieve, poichilocitosi lieve.

Puntura esplorativa nell'VIII spazio intercostale sinistro: dà esito a liquido siero-emorragico: Rivalta +.

Esame del sedimento: emazie in gran numero; leucociti in discreta quantità; assenza di corpuscoli di pus.

Esame delle urine: reazione acida; peso specifico 1015; aspetto limpido; albumina, zucchero, pigmenti biliari, urobilina, indacano, acetone, cloruri, solfati, fosfati, normali; urea 13.047 ‰.

Sedimento: assenza di cilindri; scarsi leucociti ben conservati; qualche rara emazia; qualche cristallo d'ossalato.

Durante la breve degenza in Clinica l'inferma ha passato le notti quasi al tutto insonne. Continuano le metrorragie. Sulla cute delle gambe specialmente si notano piccole emorragie a forma di lenticchia.

Il pallore dell'inferma è aumentato. Il polso è ritmico piccolo frequente.

È in stato di agitazione e pronuncia parole sconnesse che rivelano la non completa coscienza.

Muore all'1 pom. del 3 febbraio.

Caso VIII. — Bac. C., anni 49, sellaio. Entra all'Ospedale il 14 novembre 1914.

Nulla di notevole nel gentilizio. Ha avuto infezione blenorragica e ulceri con lin-

fadenite inguinale suppurata. Non ha sofferto mai eruzioni cutanee. Ha abusato di vino. Fumatore.

La moglie non ha avuto aborti. Un bambino è morto di meningite, due di malattie imprecisabili, una figlia è viva e sana.

Circa 28 anni fa ha sofferto sciatica destra, della quale è guarito dopo circa 2 mesi. Non ricorda nessun'altra malattia degna di nota. Dall'agosto del corrente anno si è accorto che ad ogni defecazione perdeva notevole quantità di sangue. D'allora ha avvertito senso progressivo di debolezza, ed è divenuto notevolmente più pallido, da circa un mese sono comparse sugli arti e sul tronco macchie rossastre, da una ventina di giorni ha emorragie gengivali. Non ha avuto epistassi. Non ha dolori articolari. Non ha avuto mai febbre. Alvo e minzione normali. Appetito normale.

Durante la permanenza in Ospedale l'infermo ha avuto epistassi, emorragie gengivali, emorragie cutanee della grandezza da un grano di miglio sino ad una lente disseminate sull'addome, pene e coscie; si nota sulla tonsilla sinistra una chiazza emorragica; nelle feci qualche coagulo sanguigno. La milza non si palpa.

La temperatura è irregolare a tipo intermittente, ed oscilla fra i 36° ed i 39°; l'ultimo giorno la temperatura da 37°,3 sale a 38°,1, poi 39°'1 e 39°,9.

L'esame del sangue praticato il 27 novembre dà: globuli rossi 2.800.000; globuli bianchi 9000; valore globulare 1,2.

Il 4 dicembre: leucociti 23.600.

Il 7 dicembre: globuli rossi 1.300.000; globuli bianchi 24.000; tasso emoglobinico 28; valore globulare 1,3.

Il 14 dicembre: globuli rossi 1.330.000; globuli bianchi 33.600; tasso emoglobinico 21; valore globulare 1,2.

Il 21 dicembre mattina: il malato è in istato soporoso e sembra non comprendere bene le domande. La cute e le mucose hanno acquistato un colorito lievemente giallo terreo; le congiuntive sono bianco-madreperlaceo; lo stato anemico generale si è accentuato.

Esame delle urine: reazione acida; peso specifico 1012; albumina —; zucchero —; acetone —; indacano +; urobilina traccie minime; fosfati normali; carbonati normali; cloruri gr. 3,50 (cmc. 3,50); urea 13,040 ‰; acido urico 0,28 ‰.

Sedimento: leucociti in degenerazione, rare emazie, cellule delle vie urinarie inferiori, rarissimi cilindri granulosi, cristalli amorfi di acido urico.

Si prendono 10 cmc. di sangue e si iniettano nel peritoneo in una scimmia e in due polli.

Il 21 dicembre, pomeriggio: il malato è in grave stato ansioso. Polso 100, a bassa pressione, qualche intermittenza. Respiro 36; dispnea di frequenza e profondità a tipo espiratorio. Globuli rossi: 1.225.000; globuli bianchi 77.000; tasso emoglobinico 21; valore globulare 1,16; viscosità del sangue 2,6.

L'esame morfologico del sangue ha rivelato i caratteri di una leucemia acuta midollare con notevoli alterazioni degli elementi della serie rossa.

L'infermo muore il 21 dicembre sera.

L'emocoltura fatta il 1° dicembre era riuscita negativa.

La Wassermann fatta il 2 dicembre era riuscita negativa.

La diagnosi clinica fu di leucemia acuta midollare.

L'inoculazione alla scimmia ed ai polli non dette alcun risultato.

All'autopsia si trovò: anemia universale, scarse e pallide emorragie cutanee petecchiali nella regione anteriore dell'addome e del torace. Infiltrazione emorragica dei tessuti gengivali. Emorragie retiniche bilaterali. Modico enfisema polmonare. Emorragie sotto-epicardiche, sotto-endocardiche, e miocardiche. Miocardio flaccido (gr. 377). Emorragie sottopleuriche parietali e viscerali. Fegato uniformemente ingrandito con superficie di taglio liscia (gr. 1295) con scarse emorragie sottocapsulari. Milza molle (gr. 85) pallida. Reni anemici con emorragie sottocapsulari. Degenerazione grassa dei muscoli papillari della mitrale. Emorragie sottomucose dello stomaco e dell'intestino. Glandole linfatiche, mesenteriche e periaortiche di volume normale, molli con infiltrazione emorragica.

Midollo osseo epifisario, diafisario di colorito rosso-mattone, molle.

L'esame istopatologico degli organi ha dato il seguente risultato:

Occhio: Piccole emorragie negli strati più profondi della retina, in vicinanza della coroide.

Cuore: Numerose chiazze e noduli d'infiltrazione leucemica nello spessore del miocardio.

Fegato: Modica infiltrazione leucemica sottocapsulare e negli spazi triangolari.

Milza: La struttura normale dell'organo è scomparsa a causa della trsformazione leucemica diffusa.

Rene: D'aspetto normale. È solo visibile nelle sezioni vasali il sangue leucemico.

Caso IX. — D. S. Maria, anni 60, donna di casa, coniugata. Nulla di notevole nei precedenti familiari. Varie tonsilliti in gioventù. Tossicolosa da molti anni con riacutizzazione dei fatti bronchiali negli inverni. Coniugata con uomo luetico ebbe varie manifestazioni tra le quali, caduta completa dei capelli. Si è curata in maniera incompleta. Ebbe cinque parti normali, tre aborti. È malata da 45 giorni con febbre continua preceduta da leggeri brividi. Ha cefalea a tipo frontale. Dolori addominali vaghi; alvc, da principio diarroico, da 18 giorni stittico. Anoressia, insonnia, astenia muscolare e nervosa, lievi dolori ossei diffusi. Quattro giorni prima dell'ingresso all'ospedale ha emesso sangue dalla bocca con la tosse e col vomito; la quantità emessa è stata scarsa. Entra nell'ospedale il 18 giugno 1915.

Decorso: temperatura febbrile, elevata, oscillante tra i 39 e 40 gradi.

Esame obiettivo: condizioni piuttosto gravi, sensorio leggermente obnubilato, cianosi discreta del volto. Non roseole sul tronco, non herpes. Dispnea da sforzo. Tosse secca. Nulla di speciale a carico del sistema glandolare. Labbra aride. Denti fuligginosi. Lingua arida impaniata fortemente sul dorso, pulita ai bordi. Alito fetido. Faringe e tonsille: nulla. Varici agli arti inferiori. Lievi edemi pretibiali. Scheletro bene sviluppato. Ricco pannicolo adiposo.

Torace: ampio, poco mobile; scarsi rantolini sull'ambito posteriore. Respiro alquanto sibilante a destra.

Cuore: coperto, leggermente sfiancato; toni frequenti, oscuri piuttosto aritmici. Non si rilevano vizii valvolari.

Modico rinforzo del 2° tono aortico alla base. Primo tono forte alla punta. Polsi radiali ampi, alquanto celeri.

Addome: voluminoso, tumido, dolente ovunque, meteorico. Pareti tese: non si riesce a palpare gli organi ipocondriaci.

18 giugno: condizioni gravi. Polso molle, tendente al dicrotismo.

Esame orine: albumina 1 ‰. Sedimento: cilindri jalini e granulosi. Qualche cilindro epiteliale. Leucociti. Cellule di sfaldamento. Urati amorfi.

Siero, diagnosi negativa per tifo e paratifo.

Giorno 20: diuresi scarsissima. Diarrea profusa.

Esame del sangue: forme grandi, con grosso nucleo rotondeggiante o appena reniforme, alcune con protoplasma scarso leggermente tinto in bleu, altre con finissime e piccole granulazioni.

Polinucleati scarsissimi. Linfociti e forme della serie linfocitaria, scarsissimi.

La conta dei leucociti ha dato la cifra di 32.000.

Giorno 23: condizioni peggiorate. Polso frequente, aritmico, ineguale. Tendenza alle emorragie cutanee. (Le punture di zanzare hanno provocato nell'inferma emorragie puntiformi).

R. Wassermann: positiva completa.

Giorno 25: condizioni gravissime Grosse zone cutanee emorragiche sul dorso e sulle natiche. Scarse emorragie sugli arti inferiori. Muore durante la notte.

Caso X. — G. C., anni 26, celibe, pastore, da Norma. Precedenti familiari: nulla di notevole. Nel luglio 1919 malaria contratta a Durazzo e curata con 8-10 compresse di chinino al giorno senza troncare la febbre. Il giorno 8 settembre mandato in licenza, praticò ancora la stessa cura con scarsi risultati. Inviato al Convalescenziario e poi al Deposito di Palermo nel 1920, presentò sempre qualche accesso febbrile fino al 10 maggio 1920. D'allora non si curò più, e continuò ad avere uno o due attacchi febbrili al mese con brivido e sudore. La milza in una visita subita nel 1921 fu trovata molto ingrandita.

Il 28 ottobre 1923 per la prima volta, avvertì dolore nelle due regioni trocanteriche, di tale intensità da impedire la deambulazione; poi, i dolori si estesero alle gambe. Si curò con preparati salicilici ma senza risultato, anzi si aggiunsero dolori al torace a tipo contusivo. Il giorno 8 novembre: violento dolore al mascellare inferiore, così forte da impedire il sonno e l'alimentazione. Furono applicate due sanguisughe, e il sangue continuò a fluire per due giorni. Si pensò ad una nevralgia dentaria, e si praticò l'estrazione del secondo incisivo inferiore sinistro e del primo molare superiore sinistro: d'allora persiste emorragia gengivale. Entra in corsia il 21 novembre 1923.

Esame obbiettivo: sviluppo scheletrico e muscolare medio. Cute e mucose pallide. Anisocoria: destra > sinistra (il paziente ricorda di aver subito un trauma all'occhio destro nel 1915). La pupilla di sinistra reagisce alla luce. Emorragia dagli alveoli dei due denti estratti. Piccoli gangli epitrocleari e nelle altre sedi comuni. Piccole emorragie cutanee puntiformi o della grossezza di un grano di miglio, più numerose sugli arti. Emorragie più cospicue sui tramiti delle punture da iniezione. Dolore notevole alla pressione sullo sterno, meno forte sui trocanteri.

Esame del torace: nulla di notevole a carico dei polmoni. Cuore nei limiti, toni normali.

Addome: trattabile, fegato limite superiore alla quinta costa; margine inferiore duro arrotondato palpabile a un dito trasverso sopra l'ombelicale trasversa (16 cm. sull'ascellare media); milza: limite superiore al settimo spazio sull'ascellare media, margine inferiore duro, arrotondato, palpabile a due dita sotto l'ombelicale trasversa (cm. 22,5 sull'asse maggiore). Sistema nervoso: nulla di anormale.

Decorso: esame del sangue (21 novembre): megaloblasti, promielociti; globuli rossi 4.560.000; bianchi 8600; valore globulare 0,87; tempo di sanguinazione ore 0,15.

Esame urine: albumina presente. Esame oftalmoscopico: fundus normale.

Persistono l'emorragie gengivali.

22 novembre: urine 1100/1023. Esame del sangue: emazie 3.900.000; Hb.: 0,75, valore globulare 0,90. Notevole anisocitosi, numerose emazie policromatofile, emazie punteggiate, corpi anulari di Cabot; numerosi megaloblasti.

Formula leucocitaria: neutrofili 39; eosinofili 1; basofili 1; mononucleati 20; linfociti 17; forme di passaggio 4; mielociti 7; promielociti 5; emocitoblasti 6.

24 novembre: condizioni generali peggiorate.

Esame del sangue: formula: neutrofili 22; eosinofili 2; basofili 1; monociti 19; linfociti 23; forme di pass. 5; promielociti 6; mielociti 3; emocitoblasti 12; cellule di Rieder 7.

Sono aumentate le emorragie puntiformi sul torace. Riduzione di suono e murmure affievolito sulla base destra. Subittero. Forti dolori allo sterno.

Muore la notte del 26.

R. Wassermann: negativa. Glicemia 0,86 × 1000.

La temperatura è stata sempre normale e non ha superato i 36,7.

Autopsia: cadavere pallido. Sangue coagulato in corrispondenza dell'edificio boccale delle narici. Numerose petecchie sul tronco e sugli arti. Numerose emorragie sottoepicraniche e nei muscoli temporali. Il seno longitudinale contiene sangue coagulato. Dura madre normale. Liquido cefalo-rachidiano normale. Suffusioni emorragiche subaracnoidali. Qualche emorragia sottoperitoneale parietale. *Cuore* (gr. 280): miocardio normale, pallido, emorragie sottoendocardiche. *Polmoni*: enfisema acuto, congestione, edema. *Stomaco*: mucosa disseminata di rilevatezze biancastre con piccole ulcerazioni emorragiche crateriformi. Milza enormemente aumentata di volume (gr. 1520) di forma normale. Zona emorragica intracapsulare in corrispondenza del polo superiore. Consistenza molle. Polpa di aspetto omogeneo, di colorito rosso-vinoso con piccole chiazze di aspetto emorragico. Ghiandole mesenteriche non aumentate di volume. Pancreas normale. Fegato enormemente aumentato di volume (gr. 3220) superficie concava e convessa disseminata da un'enorme quantità di noduli giallastri, leggermente rilevati, della grandezza da un chicco di miglio a una moneta da un soldo con il centro di aspetto emorragico, alcuni, circondati da un alone rosso emorragico. Capsula surrenale e reni normali. Midollo osseo delle coste: giallo rossastro pallido; del femore rosso pallido con chiazze rosse emorragiche.

L'esame isto-patologico degli organi ha dato il seguente risultato:

Pelle: emorragie sottocutanee e del derma.

Cuore: numerose piccole emorragie nello spessore del connettivo grassoso sottoepicardico.

Fegato: infiltrazione leucemica periportale e grossi nodi leucemici nello spessore del parenchima.

Intestino: focolai d'infiltrazione leucemica della mucosa e del connettivo sottomucoso.

Rene: estese alterazioni regressive e rigonfiamento torbido dei tubuli urinari.

Surreni: intensa iperemia e focolai d'infiltrazione emorragica.

CONCLUSIONI.

Dallo studio dei 10 casi descritti risultano le seguenti conclusioni che non mi sembrano prive d'interesse per lo studio, specialmente nosografico della rara forma morbosa.

A) Importanza della costituzione: la scuola del De Giovanni richiamò l'attenzione su una speciale diatesi sulla quale attecchirebbero e si svolgerebbero più facilmente i processi leucemici. Si tratterebbe del così detto stato linfatico e talvolta di quello timico-linfatico.

Nei casi osservati si trattava in genere di individui perfettamente normali, alcuni particolarmente robusti, e in nessuno esistevano segni tali da ammettere tale diatesi.

Sesso: Su 10 casi osservati, 7 erano uomini e 3 donne. Come in tutte le statistiche risultava dunque una prevalenza dei casi in individui di sesso maschile.

Età: Il più giovane aveva 19 anni, 62 il più vecchio; in sei casi la malattia colpì individui al di sotto dei 30 anni.

Precedenti anamnestici: Nulla di notevole si osservò nei precedenti familiari. Nei precedenti personali in sette casi non si osservò alcuna malattia degna di nota; in genere si trattò di soggetti sani e dediti agli sport o a lavori faticosi. In tre soli casi trovammo: nel caso C. ripetute angine lievi; nel caso G. una forma grave di malaria; nel caso D. la lues accertata con R. Wassermann positiva, male curata (l'infezione risaliva a circa 30 anni prima).

Condizioni sociali: Nei dieci casi esaminati trovammo le più varie posizioni sociali.

Durata della malattia: In tre casi la malattia durò circa 3 mesi; in due circa due mesi; in due 45 giorni; in uno un mese; e gli ultimi due pochi giorni.

Inizio: In due soli casi è stato brusco; negli altri piuttosto subdolo.

Sintomi generali: In tutti i dieci casi si osservò astenia e deperimento grave, così pure si osservarono le note cliniche di una grave anemia.

Febbre: I trattati danno come del tutto eccezionale i casi con decorso afebbrile. In nove dei dieci casi si osservò la febbre: ora soltanto con lieve elevazioni vespertine, ora a tipo intermittente o irregolare; nel caso D. la febbre ebbe un tipo tifoideo, tanto che fu praticata la sierodiagnosi: la febbre oscillò tra 38 e 40 gradi fino alla morte. Nel caso G. non fu osservata febbre durante tutta la degenza in ospedale, eppure si trattava di un malato che riferiva non essere ancora guarito del tutto della grave infezione malarica contratta a Durazzo; giova tener presente però che il G. esercitava

il proprio mestiere di pastore a Norma (zona gravemente malarica nelle Paludi Pontine). Malgrado, quindi, fosse un malarico cronico, non presentò febbre.

Diatesi emorragica: In nove casi si osservarono emorragie, spesso ripetute e con localizzazioni varie. Solo nel caso della signora B. B. non si osservarono. A questo caso si può fare una critica: il decorso fu più lungo degli altri (tre mesi dall'inizio dei sintomi più manifesti) ma l'inizio subdolo può far pensare all'esistenza di un processo leucemico più antico che abbia preso un andamento acuto a un certo momento; in detto caso la febbre fu lieve e solo vespertina, il tumore di milza notevole, mancò il reperto d'autopsia perchè la malata fu osservata nella clientela privata. Si può concludere che in questo caso si sia trattato di una forma cronica o subacuta e allora il quadro clinico sarebbe più facilmente spiegabile; infatti la diatesi emorragica non si osserva, in genere, nelle forme croniche o subacute.

Le emorragie osservate in tutti gli altri casi furono a carico della cute, delle mucose, dei visceri interni.

Nel caso O. si presentarono sulla cute; durante la malattia si osservò ematuria, la morte avvenne col quadro di una emorragia cerebrale. Nel caso R. si osservarono estese emorragie sottocutanee, sottocongiuntivali e nasali. Nel caso A. emorragie tonsillari, del palato, delle gengive, tutte complicate con processi infiammatori locali. Si verificarono pure emorragie lievi nella retina e nelle congiuntive, inoltre si ebbero enterorragie lievi e ripetute. Nel caso M. si vide un'epistassi e più tardi un versamento emorragico nella pleura. Nel caso C. si ebbero emorragie cutanee, gengivali, pleuriche e uterine. Nel caso B. emorragie cutanee gengivali, tonsillari e emorroidarie. Nel caso G. sulla cute e sulle gengive e nel caso D. si ebbe un emoptoe o ematemesi (non si potè chiarire l'origine precisa perchè non fu potuta praticare l'autopsia) si osservarono pure emorragie cutanee nel periodo terminale.

Dolori ossei: su 7 dei 10 casi osservati non si osservarono dolori ossei, sia spontanei, sia alla pressione. Nei tre casi in cui furono osservati: M. accusò dolori vaghi diffusi a tutta la persona con speciali accentuazioni nel fianco sinistro; la percussione sullo sterno risvegliava vivo dolore. Nel caso C. i dolori si presentarono a carico delle grandi articolazioni degli arti superiori e inferiori. Nel caso D. si ebbero soltanto lievi dolori ossei diffusi.

Ittero: si osservò in tre soli casi. In due casi si trattò di un subittero; solo nel caso S. l'ittero fu assai accentuato.

Tumefazione dei gangli linfatici: le alterazioni così frequenti nelle leucemie croniche, specialmente nelle forme linfatiche, furono nei nostri casi, acuti, raramente osservate; solo l'esame istologico dimostrò costantemente la partecipazione al processo leucemico. Nei nostri casi: M. presentò una micropoliadenopatia diffusa; S. tumefazione delle glandole mesenteriche e di quelle dell'ilo del fegato; C. qualche piccolo ganglio latero-cervicale.

Organi respiratori: Nei soli casi C. e M. si osservò un versamento pleurico sierofibrinoso emorragico (manifestazione della diatesi emorragica).

Apparato circolatorio: Nulla di notevole nei nostri casi. Eppure l'esame istologico dimostrò costantemente estesi e numerosi focolai leucemici nel miocardio, senza corrispondenti alterazioni regressive delle fibrocellule mu-

scolari. In genere si osservò aumento della frequenza del ritmo e qualche irregolarità nella fase terminale.

Apparato digerente: Nel caso A. si osservò diarrea sanguinolenta, ribelle, nel caso D. si ebbe vomito emorragico, ma in questi due casi è mancato il conforto dell'autopsia. In tutti gli altri casi si osservò anoressia e stipsi.

Fegato: Tumore di fegato in genere non molto cospicuo in quasi tutti i casi. Fa eccezione il caso M. in cui si osservò clinicamente, e l'autopsia lo confermò, che il fegato era di volume normale (peso gr. 1350).

Milza: Aumento relativamente considerevole in tutti i casi fatta eccezione per il caso M. in cui la milza, come il fegato era di volume normale (peso gr. 120).

Apparato urinario: La partecipazione renale è stata nei casi descritti quasi costante, ma non aveva nulla di caratteristico. Nel caso O. si verificò ematuria (diatesi emorragica). In genere il rene presentò le note di una nefrosi o di una nefrite con albuminuria, in genere non cospicua (1/1000 al massimo) e cilindri jalini e jalinogranulosi e qualche emazia nel sedimento. Fu costante nei casi in cui vi fu posta attenzione, l'eliminazione assai abbondante di acido urico.

Sistema nervoso: nulla di importante. In molti casi la morte avvenne nel coma. Nel caso O. si ebbe una imponente emorragia cerebrale che causò la morte.

Sintomi oculari: nei casi in cui fu praticato, l'esame oftalmoscopico fu negativo (i pazienti non avevano accusato disturbi visivi). Nei casi C. e M. in cui fu accusato un annebbiamento della vista non fu fatta la ricerca oftalmoscopica e manca l'autopsia. In due casi nei quali non si erano osservati clinicamente disturbi visivi, l'autopsia dimostrò la presenza di emorragie retiniche.

Le ricerche batteriologiche e le prove biologiche praticate nei casi S. e B. con innesto a una scimmia e a due polli non dettero risultato; le prove culturali furono negative.

RIASSUNTO.

L'A. descrive dieci casi di Leucemia acuta, la maggior parte dei quali con il reperto di autopsia e l'esame istopatologico. Nelle conclusioni passa in rivista i sintomi classici della leucemia acuta facendone rilevare le particolarità e la frequenza in rapporto ai casi presi in esame.

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. Ascoli †, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Agosto 1931 - IX Num. 8

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI†
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Reparto « Isolamento » e Clinica delle Malattie Infettive
Ospedale Policlinico Umberto I - Roma
Direttore: Prof. Tommaso Pontano

Su di un caso di echinococco della tiroide

per il dott. R. Liberti, assistente.

Storia. — L'echinococco si localizza con estrema rarità nella tiroide.

È solo infatti nel 1754 che Lieutaud riferisce quale reperto di autopsia il primo caso del genere.

Seguono poi i lavori di insieme di Gurlt (1858), Davaine (1877), Dardel (1888), Henle (1895) e il caso di Nelaton descritto da Houel nel 1860.

Si giunge così alla bella monografia riassuntiva del Vitrac che riunito quanto fino al 1897 si è raccolto su tale argomento, e aggiuntovi l'interessantissimo caso personale fissa il nosografismo di tale affezione.

Sono 26 casi, che la critica del Rollet riduce nel 1903 a 15 escludendo quelli che pur riferiti nella tesi del Vitrac appaiono però localizzati nei tessuti paratiroidei (paratiroidi, glandole del collo, tessuto cellulare del collo).

Seguono poi i casi dello Chavier (1897), Posadas (1899), Eiselsberg (1900), Vegas e Cromwell (1901), Binaghi (1903), Mancioli (1905), Alessandri (1907), Guillet (1909) e pochi altri per cui nel 1913 Landivar poteva raccogliere nella letteratura mondiale un totale di 29 casi clinici da quello di Lieutaud tutti accidentali reperti di autopsia o di operazioni se si eccettua quello del Mancioli nel quale la perforazione nella trachea metteva il clinico nella possibilità della diagnosi diretta.

Da allora benchè si sia rinnovato nel dopo guerra l'amore per gli studi e benchè si sia resa più aggressiva la chirurgia e più accurato e completo l'esame degli infermi pur tuttavia poche altre citazioni hanno arricchito la letteratura di tale argomento.

Ne riferiscono ancora: l'italiano Gandolfo con due casi; l'italiano Gatti (1913) con un caso in un bambino di 5 anni (il terzo del genere nella letteratura) da lui operato per gozzo cistico; il cecoslovacco Maydl (1923) con un caso in un uomo di 46 anni operato per gozzo cistico; l'italiano Putzu (1925) con due casi raccolti in un'accurata statistica sulla diffusione dell'echinococco in Sardegna; gli argentini Bengolea, Adrian J. e C. V. Suarez (1926) con un caso — il sesto riscontrato nella Repubblica Argentina — riconosciuto tale all'atto operativo in donna cinquantenne; il russo Melkonyan (1926), che in una statistica sulle operazioni di echinococco in Russia cita un caso operato da S. Koliubakin a Smolensk; gli spagnoli E. Pozzi e J. Foglio (1927) con un caso in giovane diciassettene operato per gozzo cistico; l'italiano Botto Micca (1928) che dopo aver accennato ad un caso del genere descritto come tesi di Laurea da Murri nel 1927 riferisce su di un altro caso in uomo diciassettenne operato anch'esso per gozzo cistico; il tedesco Walcher (1928) con il raro caso di una donna ventenne portatrice di gozzo cistico ed adenite inguinale, operata e trovata affetta di cisti d'echinococco sia della tiroide che della regione inguinale; l'italiano Filippini G. con un caso di donna trentenne operata per gozzo cistico diagnosticato idatideo all'atto operativo; l'italiano Regoli G. con un caso analogo in donna trentanovenne portatrice di cisti d'echinococco dell'istmo della tiroide diagnosticato tale all'atto operativo.

Da cui si deduce che dal 1754 ad oggi i casi di cisti d'echinococco della tiroide riferiti dalla letteratura superano appena i 40, numero questo bene esiguo quando si pensi al continuo moltiplicarsi delle relazioni sulle localizzazioni in altri organi di tale affezione.

Spinto appunto da questa scarsità di reperti credo utile riferire un caso, che, occorso alla mia osservazione durante il servizio nel Reparto Isolamento del Policlinico, ho potuto studiare in maniera più completa di quanto non si sia fatto finora, avvalendomi altresì della cortese collaborazione dei colleghi della R. Clinica Oto-rino-laringoiatrica e del consiglio del mio primario prof. Pontano.

Caso personale. — Il mattino del 12 maggio 1930 giunge all'Isolamento del Policlinico il paziente V. Umberto di anni 25, da Roma, di condizione facchino. Viene inviato a questo reparto perchè dal giorno avanti accusa « dolore di gola » e febbre.

Egli racconta che la mattina dell'11 maggio levandosi di letto è stato colto da alcuni colpi di tosse, cosa solita per lui vecchio fumatore, con i quali ha emesso « una borsetta di pelle » della dimensione di una grossa noce, di colore simile alla pellicola dell'uovo, e vuota perchè interrotta in un tratto della sua superficie. Successivamente ha emesso altri pezzi di « pelle » di uguale aspetto e numerose « vescichette » a contenuto liquido, limpido, grandi come piccole ciliege. Ha notato altresì che talune vescicole rompendosi in bocca emettono un liquido di gusto « saporito », come dice il paziente.

Da uguale data ha notato la scomparsa di una tumefazione insorta nell'autunno 1928 alla radice del collo quasi in corrispondenza della inserzione inferiore dello sternocleidomastoideo di sinistra e da allora, benchè indolente, cresciuta lentamente e quasi

impercettibilmente fino alle dimensioni di un piccolo uovo di gallina, e che si rendeva più evidente durante gli sforzi come quello della tosse.

Dal momento della scomparsa del tumore accusa al lato sinistro della base del collo dolore, che si accentua durante gli atti della deglutizione. Ha febbre (39°) dalla sera prima. Nè ora nè prima ha mai avuto eruzioni di orticaria.

Nell'anamnesi remota si riscontra un gentilizio negativo negli ascendenti. Nei collaterali si nota un fratello tabico.

Il p. che ha avuto sviluppo regolare, nega lues e malattie veneree. È discreto bevitore e fumatore.

A dieci anni riportò una contusione toracica. A dodici anni polmonite.

Per vivere fa attualmente il facchino, dopo aver eseguito i più diversi mestieri, passando da vetraio a falegname fino all'epoca del servizio militare, durante il quale fu adibito all'ufficio di palombaro. Indi successivamente vetraio e poi facchino di segheria, e poi di nuovo vetraio ed ora facchino presso la Società del Gas. È solo nella segheria, ove fu impiegato nel 1927 trattenendovisi per sedici mesi, che ricorda vi fosse un cane. E fu in prossimità di lasciare tale segheria (autunno 1928) che si accorse della comparsa della suddetta tumefazione che non gli ha procurato alcun disturbo all'infuori di un certo grado di abbassamento di voce da sei mesi a questa parte.

L'esame obbiettivo dimostra: condizioni generali buone, tipo longilineo, sensorio vigile, decubito indifferente, stato di nutrizione e sanguificazione discreto.

Cute pallida. Mucose rosee. Al faringe nulla.

La fossa sopraclavicolare sinistra nella sua metà interna appare appianata. Ivi la

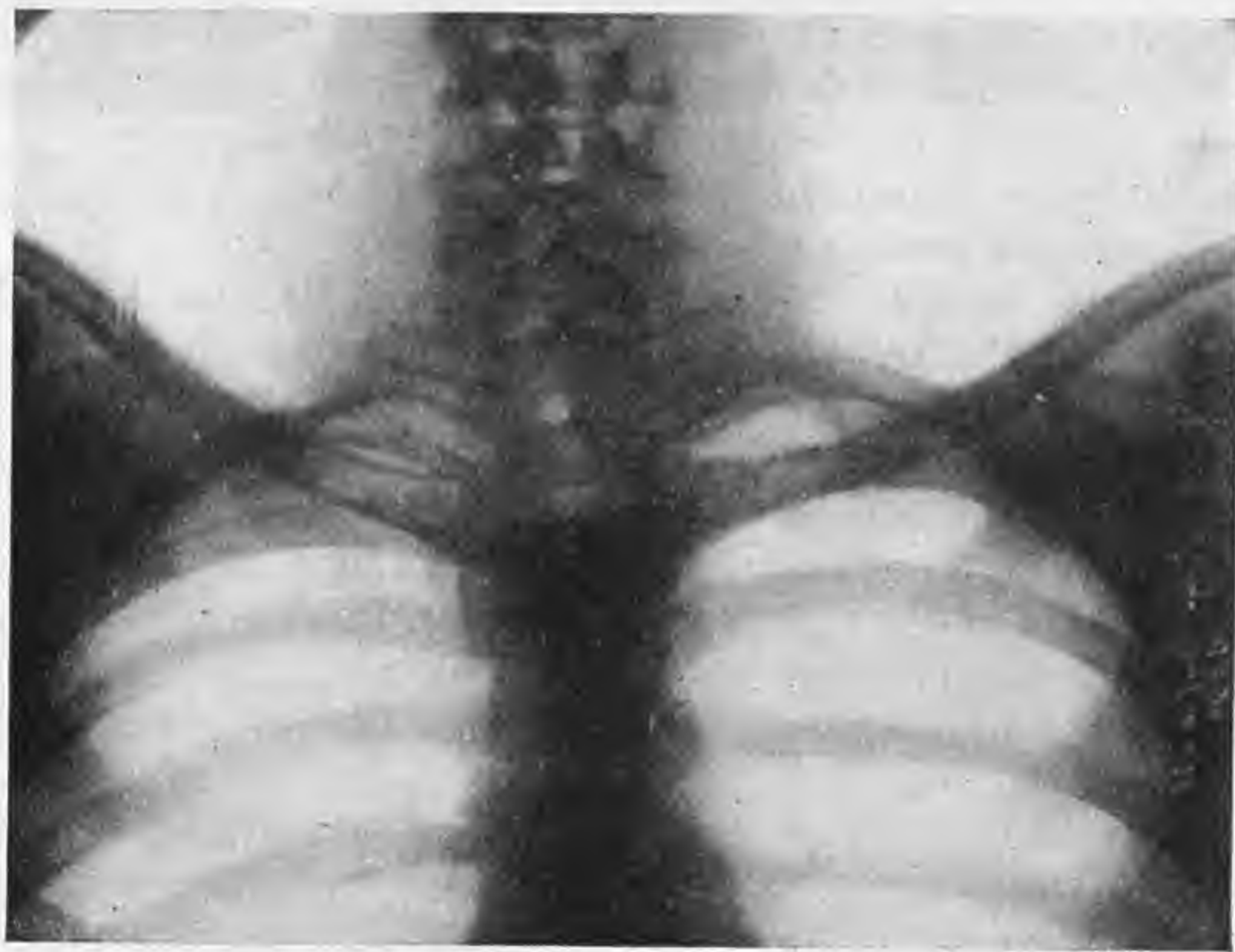



FIG. 1.

cute arrossata e più calda che dall'altro lato, ha una tinta brunastra da applicazione di tintura di iodio, non è sollevabile in pliche sottili. La palpazione non fa apprezzare corpi speciali, ma solo una diffusa pastosità della zona suddetta, dolente fra l'inserzione inferiore dei due capi dello sternocleidomastoideo e sulla linea mediana in corrispondenza della trachea. Tali punti dolorosi in quanto si spostano dal basso in alto durante gli atti della deglutizione sembrano appartenere alla tiroide.

L'esame degli altri sistemi ed organi è assolutamente negativo.

Durante l'esame obbiettivo e precisamente dopo una pressione alquanto energica esercitata alla base del collo il p. è colto da ripetuti colpi di tosse ed emette delle vescicole biancastre della dimensione massima di una ciliegia, che si riconoscono per piccole cisti di echinococco.

Esclusa con l'esame clinico e radioscopico la possibile provenienza di tali cisti dal polmone, si pensa alla localizzazione di una cisti alla base del collo e per ordine di frequenza nel lobo tiroideo di sinistra, apertasi spontaneamente in trachea come il fatto della emissione delle cisti con la tosse, fa supporre.

A conferma di tale ipotesi si eseguisce l'esame delle prime vie respiratorie del p. Il prof. Bilancioni rileva: naso piuttosto ampio, narici libere, faringe ampia, epiglottide espansa, laringe profonda, difetto di mobilità della metà sinistra della laringe; l'aritnoide nella fonazione resta un po' abdotta; mucosa laringea pallida; corda vocale sinistra ipotesa: segni questi che depongono per una paresi della corda vocale sinistra da probabile compressione del nervo ricorrente sinistro.

L'esame radioscopico del collo dimostra una netta deviazione del tubo tracheale verso destra e lascia scorgere un certo grado di minore trasparenza a carico dei tessuti molli del lato sinistro della base del collo: fatti questi che appaiono ancora più evidenti sulla lastra radiografica che qui riporto (fig. 1).

Di grande interesse appare altresì l'esame radioscopico dell'esofago eseguito facendo deglutire al p. alcuni sorsi di una pappa di bario. Si nota in tali condizioni che il bolo liquido descrive nel collo una curva regolare a concavità sinistra nel tratto che va dal faringe all'ingresso dell'esofago nel torace. Invano si tenta d'iniettare il cavo cistico facendo ingoiare la pappa al p. in decubito laterale sinistro.

Allo scopo di stabilire il punto in cui è avvenuta l'ulcerazione della cisti si pratica: l'*esofagoscopia con esito* negativo, e la *tracheoscopia*, con la quale si apprezza una grossa massa tondeggiante a carico della parete sinistra della trachea, che occupa quasi per intero il lume della trachea, lasciando solo libero uno spazio semilunare tutt'affatto destro e anteriore. È ricoperta di mucosa arrossata non ulcerata, non si lascia deprimere dallo strumento e scende in basso là dove con probabilità deve esistere il foro di comunicazione fra contenuto della massa e lume tracheale. La mucosa del laringe soprastante la massa è arrossata e tumida sì che non si apprezzano gli anelli tracheali.

Tenuto conto di tali risultati si reputa pericoloso iniettare in trachea il lipiodol, che aggravando le difficili condizioni locali di respirazione può provocare asfissia del p. mentre non si ha la sicurezza d'iniettare il tramite fistoloso.

L'esame delle orine non dimostra alterazione di sorta.

La reazione di Ghedini-Weinberg è negativa.

L'esame citologico del sangue non dimostra eosinofilia. La formula leucocitaria dà il seguente risultato: leucociti neutrofili 56, eosinoli 1, basofili mezzo, monociti 4, linfociti 38.

La intradermoreazione di Casoni è positiva sia precoce che tardiva. La sottocutaneoreazione di Pontano è positiva dopo 24 ore.

Diario: durante i primi cinque giorni di degenza il p. ha febbre continua intorno a 39°. L'alito è fetido, la fossa sopraclavicolare sinistra dolente. Il p. di tanto in tanto emette con la tosse qualche piccola cisti di echinococco.

Ci troviamo quindi dinanzi alla infezione della cavità cistica apertasi spontaneamente in trachea.

La febbre cessa al VI giorno dalla perforazione e l'infermo il XIII giorno viene operato dal dott. Urbani con la seguente tecnica: anestesia morfinovocainica locale. Taglio a collare di Kocher piuttosto basso; s'incidono nella direzione della incisione cutanea i muscoli sottoioidei e si giunge sui lobi tiroidei e sull'istmo. A sinistra il lobo tiroideo aderisce ai muscoli sottoioidei cosicchè nell'inciderli vien fatto di veder uscire pus giallastro. Si arresta allora lo scollamento dei tessuti per timore di aprire gli spazi cellulari del mediastino e rispettando le aderenze si ampia il tramite da cui geme pus. Si estrae la membrana idatidea accartocciata e di odore fetido e col dito si esplora la cavità che ne residua, dopo avere asportato un frammento anteriore del cavo cistico a tutto spessore per biopsia. È agevole sentire la trachea i cui anelli sembrano deformati. Estratto il dito si ode nella respirazione un rumore in corrispondenza della cavità cistica e appaiono bolle di gas. Scarsa quantità di liquido di Dakin introdotta nel tramite provoca la tosse.

Medicatura con garza iodoformica, ricostituzione parziale dei muscoli sottoioidei per quanto è possibile e sutura della cute con seta sottile.

Il decorso post-operatorio è pressochè apiretico (temperatura massima 37° e 4). In V giornata si eseguisce la prima medicatura e si prende occasione di iniettare con lipiodol il cavo. Si eseguiscono una radiografia in antero-posteriore ed una di lato con le quali si documenta la presenza di una cavità al lato sinistro della trachea e con questa comunicante come lo zaffo intratracheale dimostra nella seconda radiografia (figg. 2-3).

In XI giornata, ritirati gli stuelli si medica a piatto e il p. esce in XV giornata perfettamente guarito.

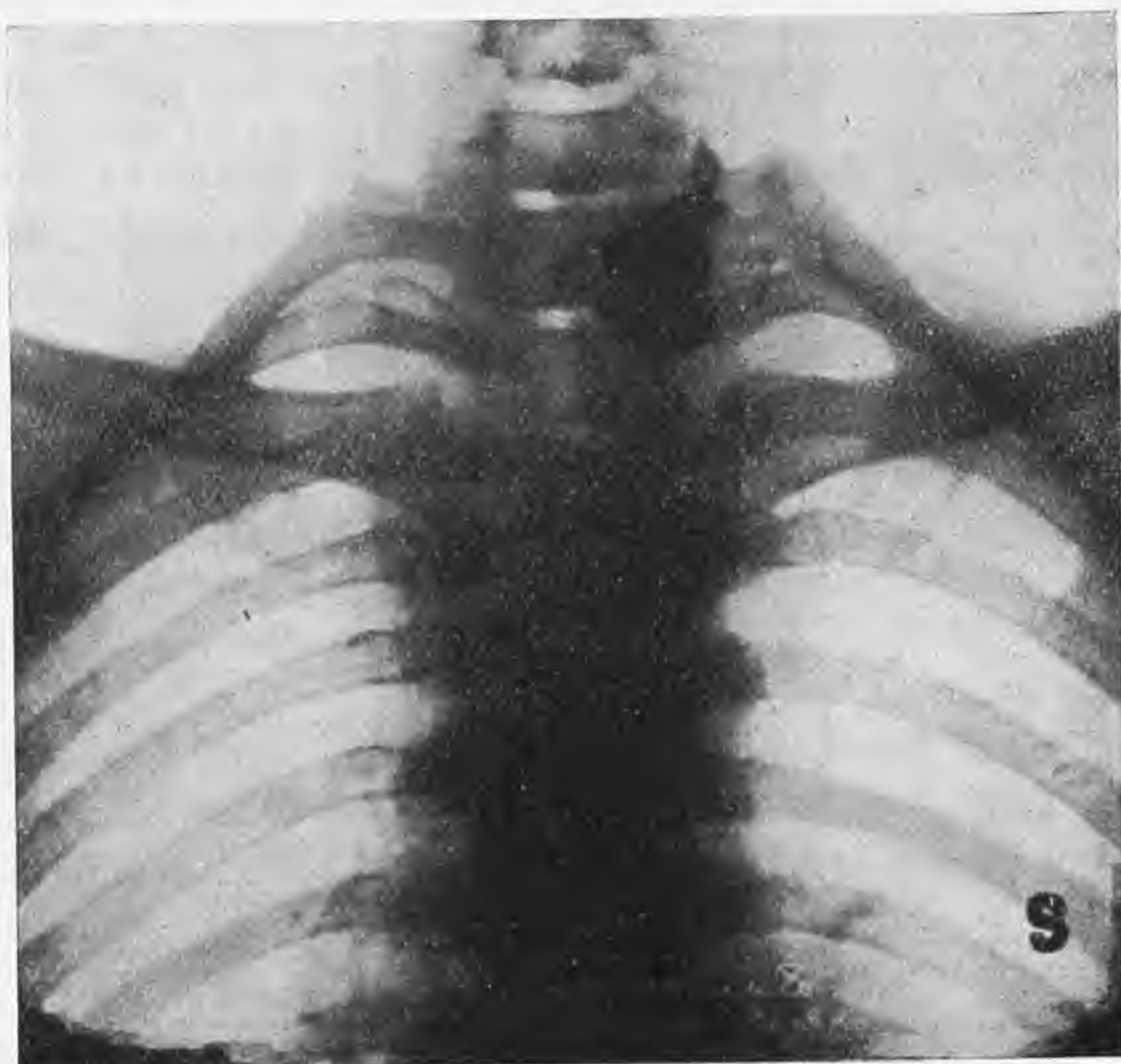



Fig. 2.

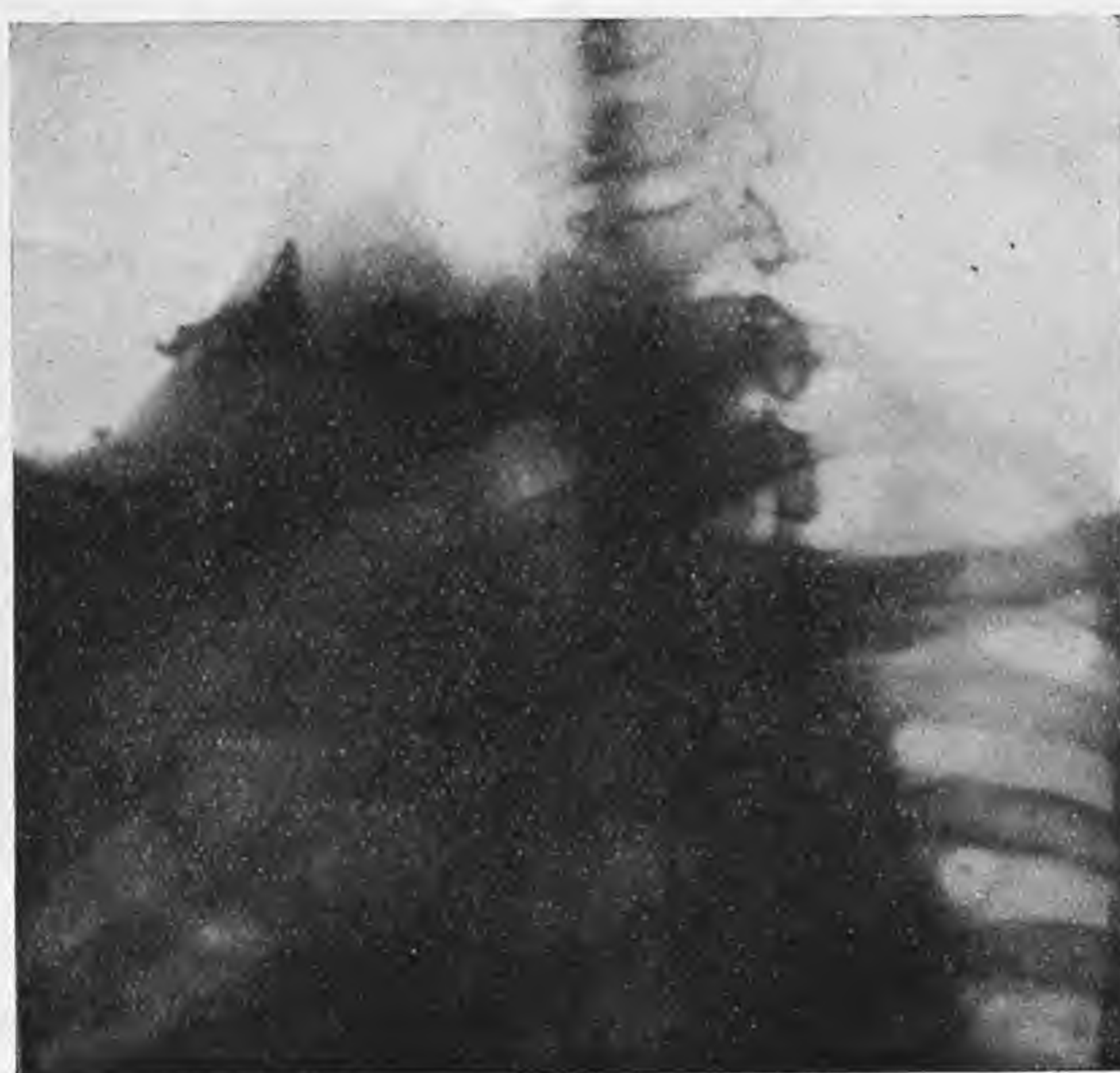



Fig. 3

Dell'atto operativo resta una cicatrice a collare alla base del collo appena percettibile come si deduce dall'unita figura 4.

Ad un mese di distanza dalla rottura della cisti il p. gode ottima salute. La sensi-

Fig. 4.

bilizzazione per il liquido cistico permane tutt'ora come lo dimostrano la introdermoreazione di Casoni e la sottocutaneoreazione di Pontano che sono ancora positive e precoci e tardive.

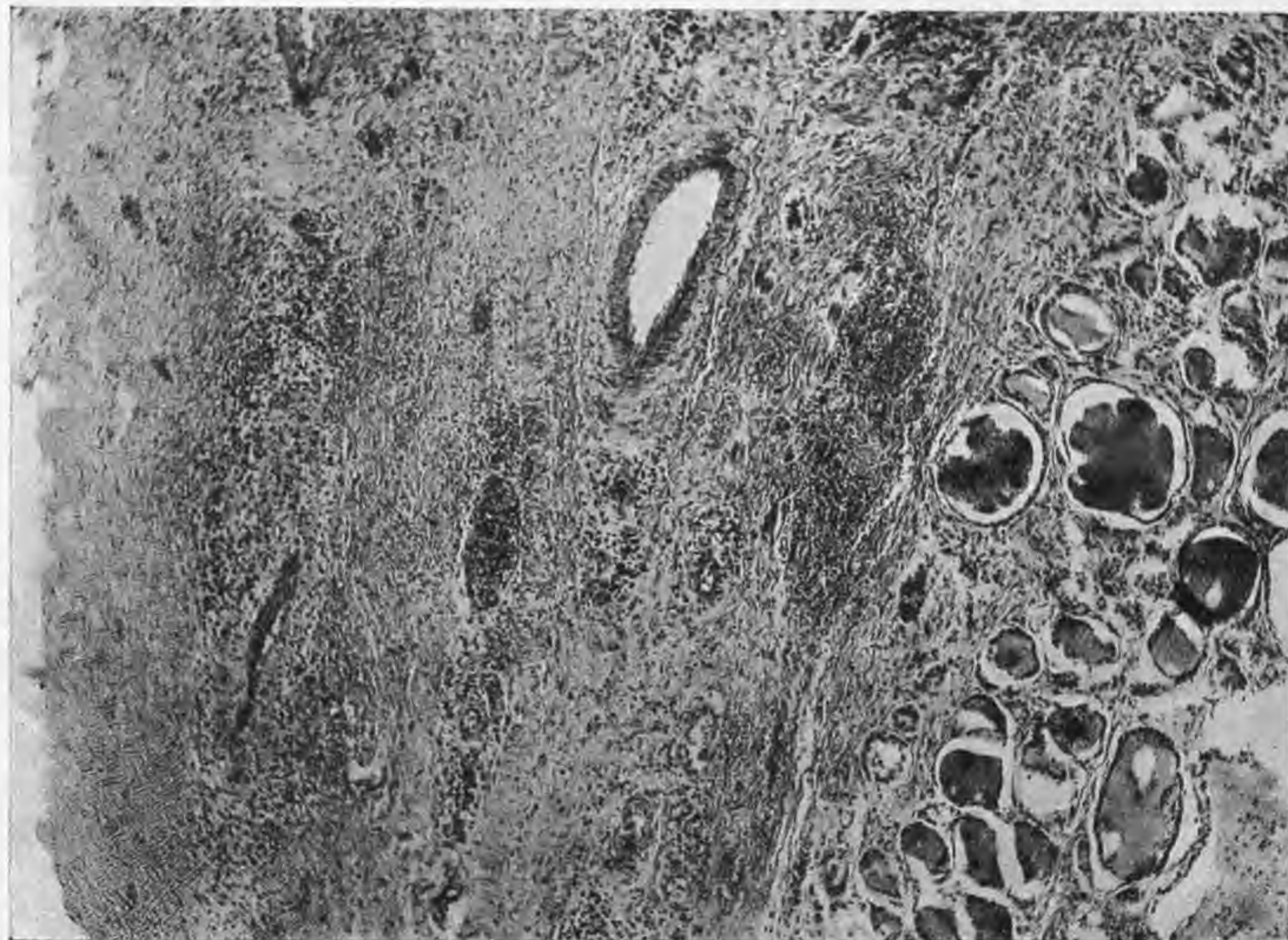



Fig. 5.

Anatomia patologica. — L'esame istologico del pezzo asportato chirurgicamente dimostra la presenza di caratteristici acini di tessuto tiroideo ripieni di sostanza colloidea. Solo nella immediata vicinanza della cisti si sostituisce al tessuto tiroideo un tessuto connettivale fibroso di data non recente come fa dedurre la abbondanza delle fibrille e

la scarsezza di elementi nucleati e la povertà dei vasi. Da questa cotenna fibrosa pericistica che si prolunga nel connettivo interacinoso si passa nel tessuto tiroideo attraverso una zona di connettivo più recente cosparsa di focolai d'infiltrati parvicellulari specie perivasali come si vede nella figura 5.

Da cui si deduce che la cisti insorta nel tessuto connettivo interacinoso si è sviluppata respingendo il tessuto tiroideo senza alterarlo sia nell'aspetto che nella funzione, ma solo provocando in questo una reazione difensiva che si dimostra sotto forma di cotenna pericistica.

CONSIDERAZIONI.

Etiologia. — In primo luogo domina la convivenza con i cani, cioè con l'ospite abituale della tenia echinococco. Il nostro paziente ebbe probabilmente tale infezione dal cagnolino della segheria in cui era impiegato. Ivi tale cane in libertà poteva infettare indumenti e oggetti del mestiere.

Il nostro caso è per età nel limite più frequentemente battuto: il primo trentennio della vita con leggero vantaggio sui limiti della echinococcosi in genere. Chè se in questa sede più rapidamente la cisti si mette in evidenza, ciò è da riferirsi alla zona colpita che povera in parti molle e ricca di organi vitali fa sì che la manifestazione si renda ben presto evidente e per sè stessa e per i disturbi che provoca.

Per il sesso dai casi descritti si deduce una leggera prevalenza della donna sicuramente in rapporto con la maggiore importanza che tale ghiandola assume nella femmina in rapporto con le funzioni sessuali di questa (stati congestivi nei periodi mestruali e gravidici) che richiamano maggiore quantità di sangue.

Patogenesi. — È fuor di dubbio che come per gli altri organi anche per questa localizzazione la via sanguigna è quella più frequentemente seguita. E solo eccezionale dobbiamo considerare il caso descritto da Meinert in cui il paziente portatore di una ferita al collo contrasse una cisti tiroidea avendo l'abitudine di farsi leccare da un cane la ferita stessa.

Ed anche in questo caso, come nella evenienza da taluni ammessa del possibile passaggio alla tiroide dell'embrione esacanto depositato sulle pliche esofagee, rimane dubbia la via che l'embrione avrebbe seguito, tenuto conto che la ghiandola tiroide ha una vascolarizzazione del tutto indipendente da quella degli altri tessuti e organi del collo. Come pure se si deve ammettere con i zoologi, che è *conditio sine qua* non per l'attecchimento dell'embrione, che questo si liberi dal suo guscio e che ciò possa avvenire solo per opera dei succhi gastro intestinali, mi pare che sia più facile ammettere che anche nel caso di Meinert la convivenza con il cane abbia permesso al suo padrone di ingoiare la larva.

Difficile è anche spiegare come mai il piccolo embrione, liberatosi nell'intestino possa giungere alla tiroide attraversando incolume per la via sanguigna quei due finissimi filtri che sono il fegato e il polmone. Si potrebbe pensare che in questi casi l'embrione imboccando i vasi chiliferi salti senz'altro il fegato e superato per favorevoli condizioni il circolo polmonare imbocchi per una speciale disposizione anatomica le arterie tiroidee. Dico questo perchè, con Alessandri, bisogna ammettere che le tiroidee si spicchino in tali casi dalla carotide non ad angolo retto, ma molto obliquamente, per poter spiegare come mai l'embrione imbocchi in esse invece di proseguire per la più comoda via delle carotidi. Si tratterebbe infine di

un complesso di favorevoli circostanze che spiegano altresì la rarità della localizzazione.

Gli stati congestizi della tiroide concorrerebbero a favorire l'attecchimento.

Anatomo-patologicamente il nostro caso si allinea secondo l'aspetto più comunemente trovato e cioè: 1) cisti del volume di un mandarino; 2) unica; 3) localizzata in un solo lobo; 4) a sviluppo interlobulare come lo dimostra il fatto che la cisti è circondata da tessuto ghiandolare respinto in tutti i sensi e che il pericistio si prolunga nel connettivo interlobulare; 5) senza localizzazione in altri organi (a differenza dei soli casi di Rapp, Ferrant, Albers, Walcher); 6) con evidente deviazione laringo-tracheale e esofagea e compressione del nervo ricorrente.

Sintomatologia. — Noi abbiamo trovato l'apparizione di una tumefazione a crescita progressiva, che ha determinato dopo un anno e mezzo disfonia. Ma più frequentemente la cisti induce prestissimo fatti di dispnea al punto che la precocità di questo disturbo, per la sua costanza, è stato da alcuni (Walcher) elevato al grado di sintomo differenziale. Rara è la disfagia.

Diagnosi. — Si suol definire impossibile. Ma a me sembra che tale concezione sia divenuta tradizionale perchè data la rarità di questa localizzazione si preferisce diagnosticare un gozzo cistico senza neppure pensare alla evenienza che tale cisti possa essere idatidea specie se unica.

Walcher nel 1928 ha voluto interessarsi del problema diagnostico e definisce come probabilmente idatideo quel tumore cistico, a localizzazione tiroidea, che cresca progressivamente e induca precoce il disturbo del respiro. Ma non mi pare che tali caratteri abbiano nulla di veramente differenziale.

Più giustamente ragionava Vitrac quando nel 1897, privo dei mezzi attuali, consigliava in presenza di una cisti tiroidea di tenere presente quei segni che anche per altre localizzazioni sono tuttora in onore e cioè:

1) la vita del malato in regioni ove l'echinococcosi è frequente;
2) la convivenza con cani;
3) l'eventuale presenza di cisti in altri organi;
4) eruzioni di orticaria.

Sintomi indiretti quindi cui aggiungeva quel fremito idatideo, che nel corso degli anni ha perduto il suo valore patognomonico, e consigliava la puntura esplorativa: mezzo questo pericoloso. Ad evitare ciò ai nostri giorni è bene ricorrere a quei mezzi che in qualunque localizzazione sono i soli che se positivi possono dare la sicurezza diagnostica e cioè: la reazione di Ghedini-Weimberg, l'eosinofilia, e sopratutto la intradermoreazione di Casoni e la sottocutaneoreazione di Pontano, che positive nell'82 % dei casi di echinococcosi, costituiscono un mezzo tanto prezioso per quanto ancor oggi ignorato da molti e seppur noto non utilizzato. Anche nel nostro caso queste due reazioni, fatte solo a scopo di studio hanno dato buon risultato e abbiamo ragione di credere che esse, anche nella localizzazione tiroidea, possano offrire quegli ottimi servigi, che danno in altre localizzazioni. Ma fino ad oggi noi soli abbiamo pensato a controllare in tale caso questo mezzo diagnostico.

La radiologia utile in altre sedi è qui insufficiente riuscendo solo a mettere in evidenza un maggior grado di opacità nella sede della cisti.

Che la ricerca di una giusta diagnosi non rappresenti solo una preziosità scientifica lo dimostrano le gravi complicanze cui è soggetto il portatore

di una tale affezione. Sono esse quelle dei gozzi benigni, ma rese più gravi per la maggiore precocità di insorgenza e per l'aggiunta di quelle inerenti alla natura stessa della cisti.

Complicanze. — Al primo posto sta la morte per soffocazione da compressione della trachea. È il fatto manifestatosi nei casi di Rapp e Ferrant e che costituisce la logica conseguenza della prolungata compressione. Già per questa il primo disturbo, che di solito affligge il p. è rappresentato dalla dispnea, che, inizialmente da sforzo, si fa immanente col crescere della cisti e col manifestarsi, a carico degli anelli tracheali, di quei fatti degenerativi, che quando hanno leso profondamente la resistenza della parete della trachea possono produrre l'improvvisa chiusura di questa.

In secondo luogo abbiamo la rottura della cisti, che avviene di solito in trachea attraverso la ulcerazione della parete di questa come nel caso di Mancioli e nel nostro, più di rado in laringe attraverso la perforazione della membrana cricotiroidea (Gooch). Tale evenienza è fortunata in quanto lo svuotamento del contenuto cistico all'esterno salvaguarda il p. dalla possibilità di choc anafilattico, che si osserva invece così di frequente quando si rompa una cisti localizzata in altro organo e ne venga assorbito rapidamente il liquido. È infatti solo nel caso di Vitrac che noi troviamo descritte delle *poussées* di orticaria in rapporto con periodici svuotamenti della cisti.

Ma tale svuotamento in trachea se preserva da fatti generali può essere però esiziale per il p. allorchè il passaggio delle cisti venga ad obliterare completamente e all'improvviso il già ristretto condotto aereo, inducendo asfissia. Non è inoltre da escludersi benchè ancora non notato l'impianto di elementi nel polmone in seguito ad aspirazione del contenuto cistico.

Quando la cisti si ulceri e per fortunata combinazione non si verifichi la morte improvvisa si va infallantemente incontro alla infezione della cavità cistica, evenienza questa, che se rappresenta la regola nel caso di rottura della cisti all'esterno può però anche verificarsi direttamente attraverso la via ematica come nei casi di Gerard, Ferrant, Henle, Gooch, Nélaton. La primitiva cavità asettica si trasforma allora in cavità suppurante col pericolo della diffusione ai tessuti vicini e quindi della formazione di un flemmone del collo con tutte le sue tristi possibili conseguenze.

Di secondaria importanza possiamo considerare le altre due complicanze che, seppur citate dalla letteratura, sono però eccezionali come la presenza di essudati emorragici nella cisti (Ferrant) e l'aerocele (Marchand).

Da cui si conclude che il portatore di una cisti d'echinococco della tiroide è sempre sotto l'alea di gravissime complicanze e cioè la morte per compressione della trachea, la morte per vuotamento della cisti in trachea, la morte per choc anafilattico e la morte per suppurazione del cavo cistico e dei tessuti circonvicini.

In base a ciò risulta che la *prognosi* « quoad vitam » del p. abbandonato a se stesso è sempre riservata. Essa migliora notevolmente sotto l'intervento della cura.

La cura fino ad un trentennio fa era costituita dalla puntura evacuatrice seguita o no dalle iniezioni modificatrici.

Duguet curò il proprio p. con la sola puntura evacuativa; Vitrac il proprio con iniezioni di sublimato e iniezioni jodate, Karpetchenko il suo con solo queste ultime.

Al giorno d'oggi tali trattamenti hanno solo un valore storico come pure la cura, da altri proposta, mediante la sola incisione della cisti.

La puntura evacuatrice può ancora essere tenuta in onore come mezzo diagnostico e come mezzo di urgenza in caso di minaccia di soffocazione da compressione, ma la migliorata tecnica chirurgica indica come intervento di elezione la enucleazione della cisti seguita da chiusura per prima intenzione. E solo nei casi in cui numerose tenaci aderenze rendano impossibile la decorticazione, piuttosto che marsupializzare la sacca cistica (causa questo di fistole molto lente a chiudersi) si preferisca eseguire con giusta tecnica una parziale tiroidectomia, magari una lobectomia.

È solo nel caso d'infezione che l'intervento è bene sia fatto precocemente ad evitare pericolose diffusioni del male. Consisterà nella asportazione della cisti e nel drenaggio della cavità infetta seguito al più presto possibile da medicazione a piatto onde evitare fistole ed aeroceli noiosi.

RIASSUNTO.

L'Autore dopo una breve rassegna della storia dell'echinococco della tiroide, ne illustra un caso complicato da spontanea perforazione nella trachea, lo classifica nel nosografismo dell'affezione ed insiste sulla importanza delle indagini di laboratorio nella diagnosi di tale malattia.

BIBLIOGRAFIA.

ALBERS. In: Casper's Wochenschrift f. d. Ges Heilk, Jaresbericht, 1850, n. 8, 113.
ALESSANDRI R. Annali della Clinica Otorinolaringoiatrica di Roma, 1905.
BENGOLEA, ADRIAN J. e SUAREZ C. W. La Prensa Médica Argentina, A. 13, n. 5, 1926.
BÉRARD e DUNET. *Affections chirurgicales du corps thyroïde.* Paris, 1929.
BINAGHI. *Cisti d'echinococco della tiroide.* Tip. Pietro Valdés, Cagliari, 1903.
BOTTO-MICCA A. *Cisti d'echinococco della tiroide.* Policlinico, Sez. Chir., 1928, II.
CHAVIER. *Observation de kiste hidatique du corps thyroïde.* Gaz. des hôp., 1897.
DARDEL. *Des kistes hidatiques du corps thyroïde.* Thèse de Par's, 1888.
DAVAINE. *Traité des entozoaires*, 1877.
EISELSBERG. Handb. d. prakt. Chir., 1900, Bd. II.
FERRANT. Bulletin Soc. Anat. de Paris, 1861.
FERRER. *Kistes hidatiques du corps thyroïde.* Presse médicale, 1909.
FILIPPINI. *Contributo allo studio della localizzazione tiroidea delle cisti d'echinococco.* Bollett. specialità med.-chir., 1928.
GALLOZZI. Riforma medica, 1886, p. 1731.
GATTI. *Cisti d'echinococco della tiroide.* La Clinica ch:rurgica, a. XXI, n. 4.
GOOCH. *Cases and practical remarks in Surgery with stetckes of machines.* II ed., vol. 2, Norvick, 1767.
GUILLET. *Les kistes hidatiques du corps thyroïde.* Bull. médical, 1909, n. 5.
GURLT. *Ueber die Cistengeshwülste des Halses.* Berlin, 1855, p. 273.
HENLE. *Ueber den Echinococcus der Schilddruse.* Arch. f. klin. chir., Bd. 49, 1894.
HOUEL. Thèse d'agrégation, 1869.
JAUPITRE. Thèse de Paris, 1876.
LENORMAND-LANDEVAR. *Précis pathol. chirurg.*, t. II, p. 782. Masson, 1914.
LIEUTEAUD. *Mémoire à l'Académie Royale des Sciences*, 1745.
KARPETCHENKO. Protokoi karkasskao mediciniskavo obchestestwa, n. 14, 1891.
KRISHABER. *Nouveau dict. encyclop. des Sc. méd.*, 1883.
MAYDL. *Casopis lékaruv ceskych.* Ig. 62, n. 32, 1923.
MANCIOLI. *Annali Clinica Otorinolaringoiatrica di Roma*, 1905.
MARCHAND. *Nouv. dictionn. de méd. et chir. pratiques*, 1883.
MELKONYAN. *Verhandl d. l. Chirurgenkogr. d. Transkaukasesgeb.* Baku, 1926.

PAITRE. *Kistes hidatiques suppurées du corps thyroïde*. Lyon chirurg., 1924.
POSADAS. *Traitement des kistes hidatiques*. Rev. de Chir., 1899, n. 3, p. 374.
POZZI E. e FOGLIO I. Rev. de chirurg. de Buenos Aires, Ig. 6, n. 2, 1927.
PUTZU. *Archivio Italiano di Chirurgia*, 1925.
RAPP. In: *Naumann Handbuch Medicin Klinik*. Berlin, 1830.
REGOLI. *Annali Italiani di Chirurgia*, n. 8, 1929.
REVERDIN e MAYER A. Rev. méd. de la Suisse Romande. 1885.
ROLLET. Thèse de Lyon, 1903.
THEVENOT. *Les kistes hidatiques du cou*. Gaz. des hôpitaux, 1902.
WALCHER. *Sulla diagnosi dell'echinococco tiroideo*. Nov. Chir. Arch., n. 16, 1928.
VEGAS e CRONWELL. *Les quistes hidatiques en la Repubblica Argentina*, p. 287, 1901.
VITRAC. *Kistes hidatiques du corps thyroïde*, Rev. de Chir., n. 5, 1897.

II.

OSPEDALI RIUNITI DI ROMA
IV REPARTO DI MEDICINA DELL'OSPEDALE DI S. GIOVANNI IN LATERANO

Ricerche istofisiologiche sulla ghiandola tiroide in gravidanza e dopo il parto.

PARTE I. — Ricerche istologiche.

Prof. C. VERDOZZI, Primario medico.

Le ricerche sulle modificazioni della ghiandola tiroide in gravidanza, di cui mi propongo rendere noti i risultati e che mi hanno richiesto molto tempo e lavoro, fanno parte di uno studio istologico e sperimentale, da me iniziato molti anni or sono, sulle ghiandole a secrezione interna.

Nessuno dubita che le ricerche istologiche abbiano molta importanza per le nostre conoscenze sulla anatomia ed istofisiologia degli organi, ma non è sufficientemente diffusa la convinzione che queste possano, almeno per alcuni organi, rappresentare una delle basi più importanti per lo sviluppo delle dottrine fisiologiche.

Per quanto riguarda le ghiandole endocrine lo studio delle loro funzioni viene generalmente eseguito con due metodi: il primo si basa sullo studio delle modificazioni che si determinano nell'organismo umano in seguito ad alterazioni di tali ghiandole per processi morbosi o alla loro distruzione parziale o totale ottenuta sperimentalmente negli animali; il secondo sullo studio dell'influenza che la somministrazione degli estratti di tali ghiandole esercita sull'organismo sano od ammalato. Benchè numerosissime siano state le ricerche eseguite in questi ultimi decenni in un così importante campo di studio, ancora oggi scarsissime sono le nozioni che noi possediamo sulla fisiologia di tali organi.

Il primo metodo di ricerca infatti si limita a farci conoscere le modificazioni anatomiche o funzionali che intervengono in seguito alla loro mancanza o insufficienza funzionale. Con il secondo si corre rischio di considerare come funzione di secreti endocrini l'azione di sostanze semplicemente

coesistenti con i veri secreti (prodotti del ricambio, della distruzione degli elementi cellulari, ecc.), o da questi derivati nelle successive manipolazioni.

In una delle mie prime pubblicazioni su questo argomento io misi in rilievo come « le dottrine sulla fisiologia delle ghiandole debbano avere come base fondamentale lo studio diretto delle ghiandole stesse, delle modificazioni che queste presentano nelle varie condizioni fisiologiche e delle proprietà che dimostrano i loro prodotti di secrezione ». E poichè quando si tratta di ghiandole endocrine non è possibile, almeno attualmente, il prelevamento dei secreti, ancora maggiore importanza acquista lo studio delle modificazioni che le ghiandole endocrine presentano nelle varie condizioni fisiologiche.

Ma, cosa strana, proprio questo studio è stato in genere trascurato. Del resto anche per le ghiandole a secrezione esterna un notevole contributo ha rappresentato lo studio istofisiologico eseguito specialmente per opera di Heidenhain e di Langley.

E dire che per queste era possibile studiare l'azione fisiologica dei vari secreti e le modificazioni circolatorie e secretorie ottenute sperimentalmente in seguito all'applicazione di stimoli appropriati.

Per tali considerazioni or sono parecchi anni io iniziai uno studio sulle modificazioni istologiche che le ghiandole a secrezione interna presentano durante l'allattamento. Prescelsi tale condizione fisiologica perchè in questa scarsissime e frammentarie erano le ricerche fin'allora pubblicate. E poichè tutt'altro che estese erano le nostre conoscenze sulle funzioni degli organi genitali femminili interni strettamente legate a secrezioni endocrine, iniziai contemporaneamente ricerche istologiche e sperimentali in tale campo di studio. Invece numerose erano le ricerche già pubblicate sulle modificazioni delle ghiandole a secrezione interna in gravidanza; ma poichè pochissimi autori avevano eseguito uno studio sistematico nei vari periodi di questa, ed inoltre a ben valutare il valore delle modificazioni durante l'allattamento un grande vantaggio avrebbe potuto apportare il raffronto con le modificazioni determinantesi nei vari periodi della gestazione, estesi tali ricerche anche a questo importante stato fisiologico.

I risultati fino ad ora raggiunti con questi tre gruppi di ricerche sono tutt'altro che trascurabili: a prescindere dai numerosi dati anatomici, istologici ed istiofisiologici accertati ricorderò alcuni problemi di fisiologia delle ghiandole endocrine alla cui soluzione tali lavori hanno apportato un indiscutibile contributo:

1) *Sui corpi lutei.* È stato dimostrato come la formazione del corpo luteo gravidico (nelle cavie) sia determinata da sostanze chemomorfotiche (con caratteri di ormoni) che dal feto vengono assorbite attraverso la placenta.

2) *Sulle capsule surrenali.* Sin dal 1915 in base ai risultati delle mie ricerche mi fu possibile affermare che « la funzione della sostanza cortico-surrenale debba rappresentare un fattore importante e per lo sviluppo e per la nutrizione generale dell'organismo animale », e le interessanti e così ben condotte ricerche del Castaldi e dei successivi ricercatori ne rappresentano una importante prova sperimentale.

3) *Sulla milza.* In seguito allo studio istologico del fegato nei cani splenectomizzati di recente, ammisi (1916) che con grande probabilità la milza

« intervenga attivamente nel ricambio degli idrati di C. » funzione successivamente confermata dalle ricerche di Richet (1923).

La ghiandola tiroide in gravidanza e dopo il parto.

Numerose ricerche sono state eseguite sia nella donna che negli animali per stabilire le modificazioni anatomiche ed istologiche che tale organo presenta durante la gestazione. Gli AA. si sono quasi sempre proposti di stabilire anche il valore funzionale delle eventuali modificazioni; ma dobbiamo confessare come non si sia raggiunto l'accordo nè sui dati anatomici nè sul loro valore funzionale e come spesso il desiderio di stabilire l'interpretazione fisiologica dei reperti abbia contribuito a rendere poco chiara la descrizione delle reali modificazioni anatomiche osservate.

Sono stati studiati il volume, il peso ed i caratteri istologici.

1) *Nella donna* non è stato possibile che in casi eccezionali (ricorderò le osservazioni di Gaifami) lo studio diretto di tali ghiandole. Nella maggior parte dei casi gli AA. si sono serviti di un metodo indiretto, limitando le loro ricerche a determinazioni volumetriche, ed hanno preso come mezzo di riferimento per stabilire le modificazioni di grandezza della tiroide la misurazione con il nastrino metrico della circonferenza del collo. Spesso però non è stato loro possibile di eseguire le ricerche nelle stesse donne, sia prima della gravidanza che nei vari periodi di questa e i ricercatori sono stati costretti a fare raffronti tra donne gravide e donne non gravide. E se si tien conto che il volume del collo non varia solo in rapporto con le modificazioni della tiroide, ma anche con quelle degli altri tessuti ci si rende facilmente ragione della diversità dei reperti che talora sono risultati in aperta contraddizione.

Freund in 45 su 50 donne esaminate riscontrò un aumento della circonferenza del collo durante il periodo gravidico che si accentuava fino al 5°-6° mese, si arrestava negli ultimi due mesi per subire un nuovo aumento in travaglio.

Lange, confermò i risultati delle ricerche di Freund: su 70 primipare riscontrò un aumento 46 volte, e su 170 pluripare ottenne 60 volte un reperto positivo. Ammette un aumento di volume della tiroide dopo i primi tre mesi nei casi in cui non è preesistente alla gravidanza. Nel 5°-6° mese sarebbe sempre positivo e avrebbe il massimo sviluppo. Non ritiene che l'aumento della tiroide nella 2ª metà sia dovuto ad una maggiore ripienezza dei vasi.

Engelhorn su 200 gravide di cui 40 nella prima metà e 160 nella seconda trovò un manifesto ingrossamento: in 20 del primo gruppo e in 100 del secondo gruppo. Inoltre con misurazioni del collo prima, durante e dopo il parto, osservò un aumento durante il parto ma non con la frequenza ammessa dal Freund, poichè lo riscontrò solo 8 volte su 26; inoltre ne notò la scomparsa dopo 6-11 giorni di puerperio. Secondo l'A. si tratterebbe in questi casi di fenomeni congestivi.

Fischer riscontrò un aumento in 1/3 dei casi di gravidanza studiati.

Reichenstein anche ammette come frequente l'aumento della tiroide in gravidanza nove volte su 9 casi.

Ma in contrasto con tali risultati sono quelli delle ricerche di altri autori. Ricorderò Gaifami, Albeck, Graaf:

Gaifami dichiara di non avere rilevato mai un aumento della tiroide in gravidanza.

Albeck pure in base a ricerche sistematiche nega un aumento di volume della tiroide in tale condizione.

Graaf sia con l'osservazione diretta che con la misurazione paragonando donne gravide e nullipare riscontrò dati riferibili ad un ingrossamento della tiroide solo nel 9 % dei casi. Riscontrò poi un aumento leggero in travaglio solo nel 35 % dei casi, che diminuirebbe dopo 6-8 ore dal parto.

Il peso delle tiroidi durante la gravidanza non è stato studiato nella donna che in rarissimi casi. Ricorderò le osservazioni di Gaifami il quale trovò che il peso delle singole tiroidi oscillò tra un massimo di 28 gr. ed un minimo di 22 gr., cifre non superiori alla media dei pesi delle tiroidi normali.

In seguito al parto sono pure state osservate modificazioni della tiroide da un discreto numero di AA.

Freund che come abbiamo detto ha notato un nuovo aumento in travaglio, che attribuisce a differenza del precedente a fattori meccanici, ha successivamente osservato una diminuzione di circa 1 cm. e 1/2 della circonferenza del collo dopo il parto; di nuovo un lieve aumento in seguito alla montata lattea, seguito da una diminuzione graduale fino al 7° giorno; in corrispondenza di questo in alcuni casi di nuovo un transitorio aumento.

Gaifami ritiene che l'iperemia della ghiandola sia la sola causa del frequente aumento di volume in travaglio.

Engelhorn misurando il collo prima e dopo il parto, osservò un ingrossamento del collo durante il parto; ma non con quella costanza ammessa da Freund (18 volte su 26 donne); questo scompare nei primi 6-11 giorni di puerperio, il che secondo l'A. depone in favore di fenomeni congestivi.

Paragonando inoltre la misura del collo eseguita prima del parto e dopo 1-2 settimane, constatò 12 volte una diminuzione di circonferenza fino a 3 cm. circa, 12 volte nessuna diminuzione e 2 volte un ingrossamento. Nega l'ingrossamento della tiroide nel puerperio ammessa invece da Freund e non ammette quell'ingrossamento rapido al 7° giorno di puerperio che secondo Freund si verificherebbe quasi nella metà dei casi.

Graaf ha osservato un aumento di volume durante il travaglio solo nel 35 % dei casi ma non più di 1 cm., e già dopo 6-8 ore dal parto ha notata la diminuzione. Secondo questo autore in puerperio la diminuzione avviene nel 40 % dei casi e la mancata riduzione nell'altro 60 % sarebbe dovuta al fatto che in gran parte si trattava di donne precedentemente affette da gozzo. Non ammette l'ipertrofia da lattazione ammessa da Freund.

Müller ha osservato nel parto una ipertrofia tiroidea che scompare nei giorni seguenti.

Spirito ha ricercato la circonferenza del collo a fine di gravidanza e in travaglio ed ha notato 53 volte un aumento sopra 65 casi esaminati. Egli crede che per tale aumento più che la durata del travaglio abbia valore l'intensità delle contrazioni e più che altro gli sforzi compiuti dalle donne per partorire. La circonferenza del collo va diminuendo rapidamente nei giorni consecutivi di puerperio sì da raggiungere presto il valore che aveva in gravidanza e spesso inferiore a questo. Nei casi di taglio cesareo ha trovato tale diminuzione 9 volte su 9 casi.

Adunque le ricerche nella donna tendenti a stabilire le modificazioni volumetriche della tiroide in gravidanza hanno dimostrato un aumento di volume in una notevole percentuale di casi. In contrasto con tale affermazione sono i risultati delle osservazioni di altri AA. certamente in numero molto minore.

Durante il parto sono quasi tutti d'accordo nell'ammettere un maggior volume che viene attribuito a un fattore meccanico (congestione passiva dell'organo).

Dopo il parto è generalmente ammessa una diminuzione di volume.

Mi riservo, dopo esaminati i risultati delle mie ricerche istologiche discutere del valore dei sopradetti reperti e di cercare di stabilire l'importanza fisiologica che devesi attribuire alle modificazioni volumetriche sopradescritte.

Ricerche istologiche sono state eseguite sulla ghiandola tiroide di donne gravide da Gaifami, Engelhorn, Spirito.

Da Gaifami (1903) in due casi a termine di gravidanza, ed in cui la morte era avvenuta per rottura d'utero, ed in altri 2 in cui la morte era avvenuta 10 giorni dopo il parto per infezione streptococcica. In uno di questi ultimi due casi esisteva anche un vizio cardiaco scompensato ed una nefrite.

Da Engelhorn (1911) in sei casi: uno al terzo mese di gravidanza e uno al quarto mese, morte ambedue per aborto settico; altri quattro a termine (una morta per tubercolosi polmonare, una per sepsi con rottura d'utero e le altre per emorragia).

Da Spirito (1923) in una donna a termine di gravidanza morta per rottura d'utero.

Si comprende facilmente come non sia possibile in queste condizioni discernere le modificazioni determinate dalla gravidanza da quelle legate alla condizione morbosa che è stata causa della morte.

2) *Negli animali* sono state eseguite ricerche volumetriche, più spesso ponderali ed istologiche.

Ma anche in questi non è stato possibile eseguire uno studio negli stessi soggetti prima della gravidanza, durante e dopo questa; e gli AA. hanno utilizzato come metodo di ricerca il raffronto tra animali gravidi e non gravidi. A rigore di termini tali ricerche dovrebbero essere eseguite mantenendo identiche nei due gruppi tutte le altre condizioni fisiologiche il che praticamente è quasi impossibile. Alla mancanza quindi di una assoluta identità di tutte le altre condizioni all'infuori della gravidanza nei due gruppi, dovrebbe, entro certi limiti, supplire il dato statistico. Dovrebbe cioè la ricerca essere eseguita in un gran numero di animali. Ma l'applicazione di un tale principio non è stata, nella maggior parte dei casi, abbastanza curata; e in genere la ricerca non è stata eseguita nei successivi periodi della gestazione. Donde conclusioni spesso incerte, non di rado contraddittorie.

Sono state eseguite ricerche nella cavia, nel coniglio, nel topo, nel gatto, nel cane, nel porco.

Nella cavia sono state eseguite ricerche da Ciulla e da Cerniglia e ambedue hanno ammesso un aumento della tiroide in gravidanza; secondo quest'ultimo dalla seconda settimana in poi.

Io eseguii fin dall'inizio dei miei studi sulle ghiandole a secrezione

interna (1914) una serie di ricerche sulle variazioni ponderali delle tiroidi durante i varii periodi della gravidanza della cavia e durante l'allattamento, ma non riuscii a trarne conclusioni sicure. Non ho ritenuto opportuno ripeterle, almeno per ora.

Nel gatto i risultati sono stati discordi:

Borzystowski misurò in grandezza, lunghezza e peso le tiroidi di 7 gatte gravide e di 7 non gravide e ammise un aumento di volume e di peso nella prima metà della gravidanza, che non riscontrò nella seconda metà.

Ciulla ammette nel gatto un aumento della tiroide in gravidanza tanto che ad un periodo inoltrato la ghiandola raggiungerebbe talora il doppio.

Meglio invece nega modificazioni di grandezza, peso e consistenza della tiroide di gatte gravide.

Nel topo:

Herring (1920) trovò che le tiroidi di animali gravidi sono *meno* sviluppate di quelli non gravidi.

Nel cane:

Schwagen-Bardleben ha notato un aumento in peso durante la gravidanza.

Tale reperto è confermato da Spirito.

Nel coniglio:

Fruhinsholz e J. Parisot hanno trovato che il peso assoluto e relativo delle ghiandole tiroidi in gravidanza è maggiore spesso di quello delle coniglie vergini.

Nel porco:

Spirito (1923) ha invece trovato un peso maggiore delle tiroidi di scrofe non gravide di quello delle gravide (raffrontato con quello del corpo). Si noti che Spirito non ha tenuto conto del periodo di gravidanza.

Adunque anche i risultati delle ricerche sugli animali sono discordi. A che dobbiamo attribuire, almeno in parte, la notevole diversità dei reperti? Innanzi tutto si deve notare come spesso i ricercatori non hanno preso in considerazione il periodo di gravidanza in cui la ricerca veniva eseguita. Io ho già dimostrato per altre ghiandole a secrezione interna come anche a breve distanza di tempo il peso e il volume di tali organi varii notevolmente in rapporto al periodo vario di gestazione.

In secondo luogo, come osserva giustamente Spirito, e come io già sopra ho fatto notare, la ricerca dovrebbe essere fatta negli stessi soggetti prima e durante la gravidanza; il che praticamente si presenta impossibile. Il raffronto tra animali della stessa specie, gravidi e non gravidi, trattandosi di differenze di peso e di volume non notevoli, può spesso condurre in errore; possono infatti le differenze esistere nello stesso soggetto, ma quando si raffrontino soggetti diversi rientrare nei limiti delle variazioni fisiologiche individuali.

Ma anche se si raggiungessero dei dati concordi, tale reperto avrebbe importanza nel campo anatomico, ma scarso valore avrebbe per le deduzioni fisiologiche che se ne volessero trarre, a meno che si faccia un diretto raffronto tra tali dati e i reperti istologici.

È perciò che io mi sono limitato in questo primo lavoro su tale argomento ad esporre la situazione sulle ricerche anatomiche già eseguite sulle modificazioni della ghiandola tiroide in gravidanza, salvo a ripetere, se sarà

necessario, una serie di ricerche quando saranno stabiliti definitivamente i dati istologici.

Le modificazioni istologiche che la gravidanza determina a carico della tiroide negli animali sono state studiate da un discreto numero di AA.: Borzystowski, Erdheim, Amato, Meglio, Ciulla, Engelhorn, Cerniglia, Albeck, Spirito.

Devesi però notare come con queste ricerche spesso non si sia tenuto conto del periodo gravidico in cui venivano eseguite e non di rado è stata confusa la interpretazione istofisiologica, tutt'altro che accertata, con il reperto istologico.

Borzystowski (1902) studiò le tiroidi di gatte gravide in raffronto a quelle di gatte non gravide: dichiara di avere tenuto conto sia del numero dei feti, che dell'epoca di gravidanza: non ci da però conto del reperto dei singoli periodi ma dà una descrizione complessiva delle modificazioni che si determinano durante il decorso della gestazione. Egli descrive un aumento dei follicoli giovani, rarefazione del tessuto connettivo, aumento della quantità della sostanza colloide tanto nei follicoli che nelle vie linfatiche. La sostanza colloide, più densa che allo stato normale, raramente presenta, secondo l'A., l'aspetto vacuolare: secondo questo i follicoli più piccoli ne sono ripieni, i più grandi parzialmente occupati.

Ricerche nelle gatte sono state successivamente eseguite da Meglio e da Ciulla.

Meglio esaminò le tiroidi di due gatte gravide a termine e di una coniglia gravida; notò aumento della sostanza colloide nelle maggior parte delle vescicole, dilatazione di alcune di esse e appiattimento dell'epitelio, con un aumento cospicuo della sostanza cromofoba e moderato aumento della sostanza cromofila.

Anche Ciulla (1911) dichiara di aver eseguito ricerche nelle gatte (oltre che nelle cavie) a vario periodo di gravidanza, ma anche questo A. non dà indicazioni del numero di animali esaminati nè riporta quadri istologici corrispondenti ai diversi periodi. Si occupa più dettagliatamente delle ricerche citologiche. Per quanto riguarda le modificazioni della struttura dell'organo egli dice che nell'acme della gestazione una sezione di tiroide di gatta presenta:

1) iperemia dell'organo;

2) dilatazione dei follicoli tiroidei i quali sono pieni di sostanza colloide e sono talmente avvicinati tra loro da fare intravedere appena il connettivo interstiziale;

3) iperplasia e ipertrofia dei noduli linfatici.

Egli ha eseguito inoltre ricerche citologiche più dettagliate che io trascuro qui di riferire rimandando queste ad altra mia pubblicazione.

L'A. ammette inoltre che i follicoli giovani in gravidanza siano rari e dichiara di non aver visto mai follicoli con più strati di cellule, in contrasto con quanto ha descritto Gaifami (nella donna).

Amato (1905) ha ricercato le modificazioni indotte dalla gravidanza nella tiroide delle coniglie servendosi specialmente del metodo di Galeotti, Biondi e di Ehrlich-Heidenhain.

Dichiara che nelle coniglie gravide la massima parte dei follicoli tiroidei sono slargati, mentre la sostanza colloide che riempie il follicolo si co-

lora più intensamente del normale. Le cellule che rivestono il follicolo si presentano fortemente appiattite, tanto che la larghezza prevale sull'altezza ed il nucleo è più grosso, più evidente ed occupa quasi tutta l'altezza della cellula. I granuli fucsinofili, più piccoli del normale, occupano tutto il citoplasma, compresa la parte basale della cellula. Nel protoplasma di poche cellule, nei preparati colorati col metodo di Galeotti, egli riscontrò le piccole zolle colorate in verde che rappresentano il secondo tipo di secrezione del Galeotti ma non in maggior numero e grandezza delle tiroidi normali. Ammette che nella gravidanza vi debbano essere sostanze capaci di agire solo sulla secrezione fuxinofila.

Cerniglia (1914) studiò specialmente dal punto di vista citologico nelle cavie le modificazioni della tiroide in gravidanza, ma anche tale A., pur dichiarando di aver esaminati animali a vario periodo di gravidanza, dà una descrizione complessiva dei reperti. Dichiara che nelle cavie si hanno modificazioni istologiche apprezzabili solo nella seconda metà. Consistono in una maggior ampiezza di follicoli, un maggior contenuto di sostanza colloide; presenza di cellule epiteliali basse e una maggior quantità di cordoni pieni.

Allbeck (1920) nella troia gravida ha osservato a carico della tiroide presenza di cellule in mitosi ed altre con divisioni amitosiche.

Per Herring (1920) non esistono differenze tra tiroidi di topi gravidi e non gravidi.

Spirito (1923) ha eseguito uno studio istologico nelle tiroidi di ratti albini, cavie, cani. Egli descrive prima i caratteri istologici delle tiroidi negli animali in condizioni normali e poi quelli delle tiroidi in animali in gravidanza. Anche tale autore dà una descrizione unica per ogni specie animale da lui esaminata.

Nel ratto albino egli ha osservato come durante la gravidanza le vescicole tiroidee siano aumentate di grandezza e raggiungano talora il doppio ed il triplo del normale. Contemporaneamente gli elementi cellulari aumentano di volume, la colloide è più spessa e si tinge più intensamente; le gocciole cromofobe sono più numerose e più intensa è la vacuolizzazione e secondo questo autore sono più numerose le vescicole in cui la colloide è disseminata di elementi cellulari sfaldati e di granuli fuxinofili.

Non gli è possibile affermare un aumento dei cordoni.

I vasi sono iperemici e non gli è stato difficile trovare i linfatici ripieni di colloide.

Ammette che i quadri istologici descritti sia in gravidanza che fuori gravidanza presentino differenze da caso a caso, ma considera queste come differenze individuali.

Secondo l'A. mentre il reperto istologico più evidente durante la gravidanza è l'aumento in volume delle vescicole, quello del puerperio è dato dal rapido ritorno delle vescicole alle dimensioni precedenti (già al secondo giorno dopo il parto) sì da dare l'impressione che la colloide elaborata in maggior copia o ritenuta dalle vescicole nella gravidanza si versi in circolo, subito dopo il parto.

Anche l'iperemia vasale diminuisce rapidamente.

Nella cavia. Anche in questa l'A. ha osservato in gravidanza vescicole tiroidee più ampie ma meno che nel topo; gli elementi cellulari secondo

l'autore divengono più grandi aumentando specialmente in altezza. La colloide è più spessa che in condizioni normali, e più numerose le vescicole con colloide a granuli fuxinofili e cellule desquamate.

Contrariamente a quanto avviene nel topo sarebbero abbondanti i cordoni.

Ha osservato un evidente iperemia che diminuisce rapidamente in puerperio.

Meno frequentemente ha osservato linfatici con abbondante sostanza colloide.

Non ha notato in puerperio una rapida diminuzione di volume delle vescicole; ma invece una rapida modificazione della densità della colloide e una rapida scomparsa degli elementi contenuti nei cordoni che vanno scomparendo per una rapida trasformazione in vescicole.

Nel cane durante la gravidanza l'autore ammette che i cordoni divengano più numerosi, che le vescicole divengano di grandezza variabile a seconda del numero dei cordoni che a volta a volta formano vescicole.

Gli elementi cellulari diverrebbero più alti che in condizioni normali.

Evidente iperemia vasale che scompare rapidamente in puerperio.

Ho creduto opportuno riportare più dettagliatamente degli altri lavori i risultati delle ricerche di Spirito perchè il suo è uno dei lavori più estesi e più recenti su questo argomento, da cui ho tratto numerosi dati bibliografici.

In base alle ricerche bibliografiche da me eseguite non risulta adunque che sia stato pubblicato un lavoro in cui siano riportati i quadri istologici delle successive modificazioni che la ghiandola tiroide presenta nei varii periodi della gravidanza. Ed è appunto per la mancanza di una tale impostazione della ricerca o alla mancata sua esecuzione che devesi attribuire, a mio parere, la grande discordanza dei reperti nei varii casi, anche quando la ricerca è stata eseguita nella stessa specie animale. E a meglio lumeggiare l'importanza di uno studio sistematico ed esteso a molti animali sopra tale questione, chiuderò questa rassegna bibliografica riportando testualmente in raffronto le parole con cui vengono riassunte in due dei più recenti e accreditati trattati di endocrinologia, quello di M. Lucien, J. Parisot e G. Richard e quello di Pende, le modificazioni istologiche che la tiroide presenta in gravidanza.

I primi così riassumono i dati istologici: « Lo studio microscopico della tiroide delle femmine gravide indica in generale un accrescimento dell'attività funzionale dell'organo. Questo si manifesta dapprima con la dilatazione dei capillari sanguigni. Per Spirito infatti in gran parte le variazioni volumetriche della tiroide nel corso della gravidanza dipendono dall'iperemia. A lato di questo stato congestivo esiste un certo numero di variazioni degli elementi ghiandolari e del prodotto di secrezione. Engelhorn segnala l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule tiroidee; Albeck parla egualmente di un aspetto adenomatoso dell'organo nel corso della gravidanza. L'attività delle cellule ghiandolari è attestata dall'abbondanza delle granulazioni fuxinofile (Amato). Esiste abitualmente una quantità abbastanza grande di piccoli follicoli (Borzystowski). La colloide è di consistenza minore e di debole colorabilità. I follicoli a colloide ipercromatofila sono rari. Si trova abbondante sostanza colloide nell'interno dei vasi linfatici. Tutte queste os-

servazioni sono in favore di una iperattività tiroidea con secrezione accresciuta ed eliminazione rapida del prodotto di secrezione nel sistema circolatorio ».

E così Pende: « Quanto alle modificazioni istologiche della tiroide gravidica, stando alle ricerche di Borzystowski, Amato, Ciulla sugli animali gravidi e di Gaifami su donne morte in gravidanza, si verifica un aumento della secrezione colloide, con dilatazione delle vescicole ed aspetto denso della colloide stessa, aumento dei granuli fuxinofili intracellulari e dei granuli lipoidei (Ciulla), aumento lieve di follicoli giovani neoformati a carattere embrionale (Borzystowski, Gaifami, Biedl, negato da Ciulla), aumento dei cumuli linfoidi intraghiandolari (Ciulla). Come si vede l'ipertrofia gravidica della tiroide sembra corrispondere sopratutto ad accumulo della secrezione della colloide nella cavità delle vescicole e non somiglia che lontanamente alla iperplasia compensatoria della tiroide, essendo i processi neoformativi dell'epitelio piuttosto scarsi ed essendo l'epitelio di rivestimento delle vescicole appiattito e non cilindrico o a disposizione papillare come nelle tiroidi iperfunzionanti. In base all'esame istologico è perciò difficile affermare che la tiroide gravidica sia in realtà o per lo meno sempre una tiroide iperfunzionante: l'aumento e l'aspetto della colloide parlano piuttosto per uno stato di diminuita escrezione di questo prodotto, il che non esclude che altri ormoni (lipoidi) possano essere invece versati in circolo in eccesso, come io suppongo ».

Ricerche personali.

Uno studio sulle modificazioni istologiche che la ghiandola tiroide presenta nei successivi periodi della gravidanza, oltre che renderci noti i varii quadri istologici, deve portare con grande probabilità un notevole contributo alle nostre conoscenze sulla istiofisiologia generale di tale ghiandola.

Infatti, mentre è stato facile studiare direttamente le modificazioni che le ghiandole esocrine presentano durante la loro attività funzionale, non mi risulta che sia stato fino ad ora possibile una ricerca metodica sulla tiroide di animali, in condizioni normali, nei varii e successivi stadii della attività ghiandolare; e d'altra parte le modificazioni istologiche e citologiche che sono state descritte sono state basate sopra l'interpretazione di reperti occasionali. Poichè devesi escludere che per tutto il periodo della gravidanza, che ha una così lunga durata, la tiroide si mantenga nello stesso stadio funzionale, un tale studio deve con probabilità portarci alla conoscenza dei quadri istologici corrispondenti a stadii successivi dell'attività secretoria.

È chiaro come uno studio di questo genere richieda innanzi tutto una serie di ricerche di orientamento eseguite con tecniche semplici e sopra molti animali; successivamente uno studio citologico accurato, eseguito specialmente in quei periodi in cui sono state osservate le modificazioni più importanti.

In base a queste varie considerazioni io mi sono proposto adunque lo studio delle successive modificazioni istologiche che la ghiandola tiroide presenta in gravidanza, con un triplice scopo:

1) fissare i quadri istologici delle modificazioni che si osservano nella tiroide durante i successivi stadii della gestazione;

2) stabilire dei termini di raffronto per lo studio in allattamento;

3) studiare le modificazioni che la ghiandola presenta nei varii e successivi periodi della sua attività funzionale.

Nella esposizione dei risultati di questa prima serie di ricerche manterrò l'ordine seguente:

In questa prima parte del lavoro sarà innanzi tutto descritto il metodo e la tecnica adoperati: quindi verranno trascritti i protocolli; successivamente riassumerò i varii reperti istologici, per terminare con poche considerazioni.

Nella seconda parte verrà trattato ampiamente il valore istofisiologico dei reperti ottenuti.

Metodo e tecnica delle ricerche.

Uno studio istologico sulle modificazioni che presentano le ghiandole nelle varie condizioni fisiologiche dovrebbe essere eseguito, a rigore di termini, sopra l'esame di una data ghiandola in stadii successivi della sua attività; ma essendo ciò, per ragioni tecniche, assolutamente impossibile, ho adottato il metodo già seguito dagli altri AA. che si sono occupati di tali ricerche in altre ghiandole: quello cioè di eseguire l'esame su ghiandole di diversi animali in cui esistevano stadii funzionali successivi, mantenendo per quanto possibile immutate le altre condizioni fisiologiche. Si comprende però come anche in questo caso esista una notevole difficoltà a poter operare con animali che presentino tali condizioni di esperimento. Ho utilizzato animali della stessa razza, uccisi nella stessa stagione, mantenuti per quanto mi è stato possibile all'incirca nelle stesse condizioni di alimentazione e di ambiente. E ad ovviare l'influenza di altre condizioni fisiologiche di cui non è stato possibile mantenere l'identità nei varii animali, ho ritenuto necessario estendere la ricerca ad un numero notevole di questi in modo che il dato statistico supplisca alle inevitabili deficienze nella impostazione delle condizioni sperimentali.

Ho quindi creduto opportuno eseguire un primo studio di orientamento di cui rendo ora conto in questa prima pubblicazione e che ho esteso a N. 30 animali, riservandomi in seguito di estendere le ricerche ad un numero ancora maggiore e con tecniche istologiche speciali. Per tale serie mi sono limitato ad avere per base della determinazione dell'epoca di gravidanza la lunghezza dei feti.

Come animali di studio ho prescelto la cavia sia per ragioni già esposte in altra occasione, sia per mantenere tutte le ricerche da me eseguite su questo argomento in una stessa specie animale.

Tecniche.

Il peso degli animali è stato determinato detratto il contenuto uterino.

I feti venivano misurati con un nastrino metrico, in una posizione del capo e degli arti più vicina alla fisiologica dell'animale adulto (capo flesso sul tronco, id. gli arti posteriori), dall'una all'altra estremità del corpo.

Ho preferito, come sopra ho detto, per questa prima serie di ricerche una tecnica molto semplice. Ho fissato le tiroidi in formalina al 10 % con successiva inclusione in paraffina e colorazione della sezione con ematossilina-eosina. L'esame è stato eseguito su ambedue i lobi tiroidei, in uno in sezione longitudinale e nell'altro in sezione trasversale.

Protocolli.

Prima metà di gravidanza.

Cavia N. 1 (N. 3 di protocollo). — Peso cavia gr. 556; presenza di due rigonfiamenti uterini della grandezza di un cece.

A piccolo ingrandimento: Tanto la sezione longitudinale che la sezione trasversale d'ambo i lobi hanno un aspetto del tutto uniforme I follicoli sono molto numerosi e in gran parte di media grandezza, addossati gli uni agli altri, ripieni o quasi di una sostanza colloidale densa, in genere di aspetto ialino e che presenta talora delle fenditure dovute alla azione dei reagenti; il colorito è violaceo. Presenza di rarissime isole epiteliali interfollicolari con caratteri che fanno sospettare trattarsi della sezione tangenziale di pareti di follicoli. Sono scarsi i vasellini sanguigni ripieni di sangue; la rete capillare sanguifera non è evidente.

A forte ingrandimento: I follicoli sono tappezzati da uno strato epiteliale appiattito, spesso con l'aspetto endoteliale, con nuclei ben colorati, di discreta grandezza, non molto ricchi di cromatina. Il protoplasma è scarso, di colore identico a quello della massa colloide contenuta nell'interno dei follicoli. Mai presenza di cariocinesi.

Cavia N. 2 (N. 23 di protocollo). — Peso cavia gr 450; due rigonfiamenti uterini della grandezza di un grosso cece (uno per parte).

A piccolo ingr.: Ambedue i lobi tiroidei sono formati da vescicole di media grandezza e piccole, addossate le une alle altre, la cui parete è formata da uno strato di cellule molto appiattite o nettamente di aspetto endoteliale. In alcune zone l'epitelio è leggermente cubico, ma sempre notevolmente appiattito e con caratteri simili a quelli precedentemente descritti. Molte delle vescicole sono del tutto vuote di colloide, altre ne sono solo parzialmente occupate; la colloide è di color rosa violaceo. Sono presenti talora dei vasellini a pareti sottili di un discreto calibro (le cui pareti sono rappresentate da un sottile strato endoteliale), ripieni di colloide ialina e dello stesso colore di quella delle vescicole. Discreta iperemia. In alcuni punti è visibile la rete capillare interposta fra i follicoli.

A forte ingr.: I nuclei sono piuttosto grossi, evidenti, posti al centro della cellula. La colloide è in parte ialina e in parte granulosa; quest'aspetto granuloso è dovuto alla uniforme alternanza di granuli scuri con granuli chiari. Mai presenza di cariocinesi.

Cavia N. 3 (N. 2 di protocollo). — Peso cavia gr. 634; tre rigonfiamenti uterini della grandezza di una nocciola.

A picc. ingrand.: I due lobi tiroidei sia in sezione longitudinale che trasversale appaiono formati da vescicole di media grandezza e piccole la cui parete è formata da uno strato epiteliale di aspetto endoteliale. Le vescicole sono ripiene di una colloide di color viola, talora con fenditure. Qua e là presenza di vasellini tappezzati da uno strato endoteliale, ripieni di sostanza colloide e addossati alle vescicole. La rete capillare sanguigna è evidente solo in alcune zone. Un discreto numero di follicoli sono vuoti di sostanza colloide e pur essendo piccoli hanno parete di aspetto endoteliale. Modico numero di isole endoteliali interfollicolari.

A forte ingr.: I follicoli appaiono formati da cellule con nucleo piuttosto grande, intensamente colorato, con scarso protoplasma che ha all'incirca lo stesso colore della massa colloidea ad esso addossata. Le cellule sono allineate le une accanto alle altre. La sostanza colloide appare in genere di aspetto ialino e solo di rado leggermente granulosa o vacuolizzata. Non si vedono figure cariocinetiche. Modico grado di iperemia.

Cavia N. 4 (N. 24 di protocollo). — Peso cavia gr. 540; tre rigonfiamenti uterini come grosse nocciole.

A piccolo ingr.: I lobi tiroidei appaiono formati da follicoli di medio e piccolo calibro, in genere addossati gli uni agli altri, la cui parete in alcune parti è di aspetto endoteliale, in altre invece è rappresentata da uno strato di cellule cubiche ma sempre notevolmente appiattite. Alcuni dei follicoli sono del tutto vuoti di sostanza colloide, altri invece sono ripieni o parzialmente occupati da una colloide roseo-violacea

che può essere ialina o leggermente granulare. Presenza di spazi interfollicolari tappezzati da un sottile endotelio; essi appaiono sezionati longitudinalmente e ripieni di sostanza colloide ialina. Vi è un discreto numero di isole epiteliali interfollicolari. Nelle zone in cui l'epitelio che tappezza i follicoli ha un aspetto endoteliale, i capillari sanguigni non sono visibili; nelle altre zone vi sono piccoli vasellini ripieni di sangue.

A forte ingr.: La parete delle vescicole appare formata o da cellule di aspetto endoteliale o da cellule cubiche appiattite i cui nuclei sono ricchi in cromatina, piuttosto grandi, allineati gli uni accanto agli altri; questi nuclei sono circondati da un alone protoplasmatico che in genere è colorato piuttosto intensamente ed ha un colore somigliante a quello della massa colloide. Le cellule delle pareti delle vescicole non presentano caratteri diversi in rapporto alla maggiore o minore quantità di colloide contenuta nel rispettivo follicolo od anche alla completa assenza. Questa sostanza colloide, rosa, leggermente violacea, è talora ialina, talora granulosa. Quando è solo parzialmente ialina, tale porzione è addossata alla parete epiteliale e sembra che la sostanza colloide si continui col protoplasma degli elementi cellulari e i nuclei addossati gli uni agli altri e in genere ben colorati appaiono come immersi nella sostanza colloidea. Spesso invece la parte di colloide che è distante dalle cellule appare granulosa; tale granulosità è dovuta all'alternanza di corpiccioli chiari con parti scure. Le masse di colloide contenute negli spazi interfollicolari non si presentano mai di aspetto granuloso.

Cavia N. 5 (N. 1 di protocollo). — Peso cavia gr. 626; tre rigonfiamenti uterini della grandezza di una piccola noce contenenti ciascuno un feto della lunghezza di un centimetro.

A piccolo ingr.: Ambedue i lobi sia in sezione trasversale che longitudinale si presentano uniformemente formati da vescicole di media e piccola grandezza, eccezionalmente grandi, addossate le une accanto alle altre; la loro parete è di aspetto endoteliale; in generale sono solo parzialmente occupate da una massa di sostanza colloide rosa violacea, spesso con fenditure, quasi sempre ialina. Talora le vescicole appaiono vuote o quasi vuote; anche le isole epiteliali interfollicolari sono quasi del tutto assenti. Nella parete notiamo costantemente un aspetto endoteliale che è indipendente dalla grandezza del follicolo e dalla colloide in esso contenuta. La rete capillare sanguigna è in genere invisibile.

A forte ingr.: Per i caratteri a forte ingrandimento si rimanda alle descrizioni precedenti.

Seconda metà della gravidanza.

Cavia N. 6 (N. 6 di protocollo). — Peso cavia gr. 670; un feto della lunghezza di cm. 3, e del peso di gr. 2 (a circa metà gravidanza).

A piccolo ingr.: Follicoli in gran parte medi e piccoli, alcuni più grandi; talora sono addossati gli uni agli altri, talora — specialmente i piccoli — distanziati anche molto da una scarsa quantità di connettivo lasso. In genere i follicoli sono ripieni di sostanza colloide, di aspetto ialino, colorata in rosa violaceo chiaro; un discreto numero di follicoli sono vuoti, specialmente quelli piccoli. La maggior parte dei follicoli sono rivestiti da epitelio di aspetto endoteliale, indipendentemente dalla loro grandezza e dal contenuto in colloide. Nella parte centrale delle sezioni l'epitelio è leggermente cubico; in detta zona sono presenti isole epiteliali interfollicolari, che mancano quasi del tutto nel resto delle sezioni ed inoltre qui più che altrove è evidente la rete capillare iniettata di sangue. Nelle zone periferiche le vescicole sono talora più piccole talora più grandi, con epitelio appiattito, spesso di aspetto endoteliale; tali follicoli, specialmente se piccoli, spesso appaiono vuoti o quasi di contenuto; quando contengono colloide, questa è spesso di aspetto ialino e colorata intensamente in rosa. Anche tali zone sono iperemiche, meno però di quelle della parte centrale.

A forte ingr.: Nelle zone centrali della sezione le cellule della parete dei follicoli si presentano cubico-appiattite, disposte regolarmente le une accanto alle altre, con nuclei piuttosto grandi, ricchi in cromatina; il protoplasma in discreta quantità è granuloso e di colore leggermente violaceo, ora simile, ora diverso da quello della sostanza colloide. La colloide contenuta in questi follicoli è tenue, spesso di aspetto granuloso, talora vacuolizzata nelle zone periferiche e colorata molto debolmente in rosa. I capil-

lari, nelle suddette zone, sono intensamente iniettati di sangue. Le isole epiteliali interfollicolari presenti più che nella parte periferica sono formate da cellule con nucleo ricco di cromatina, con protoplasma abbondante, chiaro, che non presenta alcuna affinità per l'eosina. Non si osservano cariocinesi.

Cavia N. 7 (N. 6-bis di protocollo). — Peso gr. 636; 4 feti di cm. 3 ½.

A piccolo ingr.: Follicoli in genere di media grandezza, spesso separati da isole e da sottili cordoni di cellule epiteliali; le vescicole sono rivestite in gran parte da epitelio cubico basso e sono ripiene di sostanza colloide colorata in rosa. Le isole e cordoni epiteliali interfollicolari non sono numerosi, ma sono certamente più abbondanti che nelle cavie precedenti. Le zone periferiche sono formate da follicoli di varia grandezza, talora anche grandi, con epitelio di aspetto endoteliale, mentre sono quasi assenti le isole epiteliali interfollicolari. Non si vede la rete capillare nelle zone periferiche.

A forte ingr.: I follicoli sono rivestiti da uno strato epiteliale che è raramente cubico basso, mentre in genere ha un aspetto endoteliale ed è spesso separato dalle pareti dei follicoli vicini da uno o più strati di cellule epiteliali intervescicolari. Le cellule follicolari se cubiche hanno un nucleo piuttosto spesso eccentrico e vicino al lume del follicolo, talora invece centrale; il protoplasma in genere non è abbondante, ed ha una tonalità di colore che nella maggioranza dei casi somiglia a quella della colloide contenuta nella vescicola. La massa colloidea è abbondante e riempie quasi tutta la cavità follicolare; è colorata debolmente in rosa ed è finemente granulare. Tale granulosità è dovuta all'alternanza di fini granuli quasi scolorati con granuli colorati in rosa. Alla periferia si notano follicoli di varia grandezza, rivestiti da un epitelio notevolmente appiattito, quasi endoteliforme. La colloide in genere è finemente granulosa, talora ialina; in detta zona le isole epiteliali interfollicolari sono quasi del tutto assenti. Non si osservano cariocinesi.

Cavia N. 8 (N. 17 di protocollo). — Feti di cm. 3 e di grammi 4 1/2 ciascuno.

A picc. ingr.: Follicoli in gran parte piccoli; raramente di media grandezza, rivestiti da un epitelio cubico basso, con scarsa sostanza colloide colorata in rosa lievemente violaceo, in genere addossata solo da un lato alla parete follicolare e disposta a forma di semiluna; presenza di un discreto numero di isole epiteliali interfollicolari. Ai due estremi della ghiandola e alla periferia le isole epiteliali mancano quasi completamente. I capillari interfollicolari sono iniettati di sangue ma non in grado notevole.

A forte ingr.: La parete follicolare risulta formata da un unico strato di epitelio cubico con grosso nucleo ricco di cromatina, con protoplasma colorato in rosa, di una tonalità talora simile, spesso diversa da quella della colloide contenuta nella cavità follicolare. *Presenza* negli epiteli dei follicoli della zona centrale di rare cellule in *cariocinesi.* Nel follicolo vi è una massa di sostanza colloide che non lo riempie completamente; ne occupa quasi sempre soltanto una parte e talora è addossata ad un lato della parete sotto forma di una falce. La demarcazione della sostanza colloide dalla parete follicolare a volte è netta e in tal caso il colore e l'aspetto del protoplasma cellulare è nettamente diverso da quello della colloide vicina, talora invece sembra quasi che il protoplasma si continui colla massa colloide, dando così l'impressione che i nuclei siano immersi in questa.

La sostanza colloide è intensamente colorata in rosa, leggermente violaceo, ed è di aspetto granuloso, specialmente quando è netta la demarcazione tra il limite delle cellule e quello della massa colloidea; spesso invece, quando tale demarcazione non è evidente, si notano nella colloide due diversi aspetti: la parte di questa che guarda il lume follicolare è di aspetto granuloso, la zona invece che si continua con la parete epiteliale è intensamente ialina e si nota fra queste due zone un netto limite. Le isole epiteliali interfollicolari si presentano con grosso nucleo, non ricco in cromatina, protoplasma abbondante, spesso finemente granuloso, colorato in rosa violaceo.

Cavia N. 9 (N. 9 di protocollo). — Peso gr. 500; due feti di cm. 4 di lunghezza.

A picc. ingr.: Ambedue i lobi tiroidei in sezione trasversale si dimostrano formati da follicoli di grandezza media e piccoli, quasi tutti rivestiti da un epitelio cubico con nucleo in genere centrale, ricco di cromatina. I follicoli sono spesso distanziati gli uni dagli altri o da scarso connettivo lasso o da isole epiteliali interfollicolari, modicamente sviluppate, od anche da sottili cordoni epiteliali interfollicolari. I follicoli sono solo par-

zialmente occupati dalla sostanza colloide, che in genere è aderente ad un lato della parete vescicolare; essa è colorata in rosa lievemente violaceo. Modico grado di iperemia.

A forte ingr.: I follicoli sono tappezzati da un epitelio con grosso nucleo abbastanza ricco in cromatina, con protoplasma in discreta quantità, chiaro o colorato più o meno intensamente in viola, leggermente granuloso spesso a struttura vacuolare o reticolare. In genere la sostanza colloide, finemente granulosa, è nettamente delimitata dall'epitelio circostante. Talora è in parte ialina e in parte granulosa; e in tal caso la zona ialina, più intensamente colorata in rosa, si presenta in forma di falce, a contatto con lo strato epiteliale.

Lo strato epiteliale, in questi casi, presenta una evidente modificazione di struttura: gli elementi cellulari sono appiattiti e il protoplasma molto meno sviluppato. Talora esso si confonde con la massa colloidea, pur essendo i nuclei regolarmente allineati uno di fianco all'altro e più o meno intensamente appiattiti. Le isole epiteliali interfollicolari sono modicamente sviluppate, con protoplasma piuttosto chiaro. Discreto grado di iperemia dei capillari interfollicolari.

Cavia N. 10 (N. 8 di protocollo). — Peso cavia gr. 500; due feti della lunghezza di 4-5 cm.

A picc. ingr.: La sezione trasversale di ambedue i lobi tiroidei appare formata da follicoli in genere di media grandezza, non di rado grandi, raramente piccoli, rivestiti da un epitelio cubico. Questi follicoli sono in genere lontani gli uni dagli altri per la presenza di isole o cordoni epiteliali interfollicolari o per il connettivo lasso interlobulare. Molte delle vescicole sono vuote, altre contengono una sostanza colloide tenue e finemente granulosa, in quantità piuttosto scarsa; questa è colorata in rosa lievemente violaceo, ed è in genere aderente ad un lato della parete follicolare. I follicoli con epitelio appiattito sono molto scarsi e presenti nelle zone periferiche. Iperemia evidente sia dei vasellini interlobulari sia dei capillari interfollicolari.

A forte ingr.: Le cellule epiteliali vescicolari sono cubiche, regolarmente allineate, le une accanto alle altre, con grosso nucleo discretamente ricco in cromatina, non picnotico. Il protoplasma è piuttosto chiaro o leggermente basofilo, la struttura in genere reticolare o vacuolare. La colloide si presenta finemente granulosa, talora anche essa ha struttura reticolare; quasi sempre si presenta aderente ad un lato della parete vescicolare e i rapporti che essa ha con questa possono essere varî: o esiste una netta delimitazione, oppure si confonde fino a un certo punto la massa colloidea con il protoplasma degli elementi cellulari. Talora la colloide è, nella zona vicina alla parete epiteliale, intensamente ialinizzata ed in genere in tal caso il protoplasma cellulare si confonde con la massa colloidea e i nuclei sono appiattiti, con cromatina addensata, presentandosi allineati gli uni accanto agli altri, in corrispondenza della parete vescicolare. Le zone epiteliali interfollicolari presentano cellule a protoplasma abbondante, chiare, a struttura reticolare.

Cavia N. 11 (N. 14 di protocollo). — Peso cavia gr. 600; due feti di cm. 4,5 e di gr. 4,8.

A picc. ingr.: Sia la sezione longitudinale di un lobulo che la trasversale dell'altro dimostrano struttura molto somigliante a quella della cavia precedente: follicoli di media grandezza, non di rado grandi, raramente piccoli, addossati gli uni agli altri o separati da piccole isole di epitelio interfollicolare oppure da sottili cordoni; non di rado, in corrispondenza degli spazi interlobulari, zone di connettivo lasso separano le isole vescicolari vicine. La massa colloide contenuta nei follicoli è più abbondante che nella cavia precedente; in genere è di color rosa leggermente violaceo. Questa cavia diversifica dalla precedente per il maggior numero di vescicole ad epitelio appiattito, di aspetto endoteliale.

L'iperemia interfollicolare è evidente; alla periferia vi sono follicoli con epitelio appiattito e con grandi masse colloidi di aspetto ialino.

A forte ingr.: I follicoli con epitelio cubico hanno un nucleo piuttosto grosso, protoplasma colorato in rosa violaceo, in genere a struttura reticolare o granulare, di rado a struttura areolare, con sostanza colloide finemente granulosa, colorata in rosa e talora in parte ialinizzata con i caratteri descritti a proposito della cavia precedente.

Cavia N. 12 (N. 16 di protocollo). — Peso cavia gr. 520; feti due di cm. 6 e di gr. 12,3.

A picc. ingr.: Sia alla sezione trasversale che longitudinale ambedue i lobi tiroidei appaiono formati da follicoli in genere di media grandezza, rivestiti da epitelio cubico con una maggiore o minore quantità di colloide, che, quasi sempre, non occupa tutta la cavità follicolare. Isole epiteliali interfollicolari discretamente sviluppate. Alla periferia presenza di zone di follicoli piuttosto piccoli con epitelio appiattito; questi follicoli sono vuoti o presentano una scarsa quantità di sostanza colloide colorata in rosa.

A forte ingr.: L'epitelio follicolare è cubico, alto, con protoplasma piuttosto chiaro che ha una struttura granulare o reticolare e che si presenta discretamente abbondante e colorato prevalentemente con colore basico: i nuclei sono grandi, in genere centrali od eccentrici e più vicini al lume vescicolare.

La colloide, assente o scarsa, è finemente granulosa, ed in genere vi è una netta delimitazione fra essa e la parete epiteliale, pur essendo a questa da un lato aderente. Le isole epiteliali interfollicolari sono abbondanti, con elementi cellulari grandi, con grosso nucleo e con abbondante protoplasma chiaro a struttura reticolare. Evidente iperemia interfollicolare. Non si nota presenza di sostanza colloide al di fuori dei follicoli. Alla periferia presenza di scarsi follicoli ad epitelio appiattito.

Cavia N. 13 (N. 29 di protocollo). — Peso cavia gr. 550; tre feti di gr. 10 e cm. 6.

A picc. ingr.: tanto le sezioni longitudinali che trasversali della ghiandola tiroide mostrano in notevole prevalenza il tessuto epiteliale interfollicolare in confronto a tutte le cavie precedenti. La tiroide si mostra formata da un discreto numero di follicoli, in genere di media grandezza, ma talora piccoli od anche molto grandi, specialmente alla periferia. Alcuni di questi follicoli, e con speciale riguardo quelli periferici, sono in confronto agli altri, veramente enormi. L'epitelio è cubico, ad unico strato. Nell'interno dei follicoli è presente una discreta quantità di sostanza colloide, quasi sempre cromofoba, a struttura areolare, che in genere non occupa tutta la cavità follicolare, ma aderisce oppure no alle pareti di questa. Il tessuto epiteliale interfollicolare è molto abbondante ed i follicoli quasi ovunque sono separati fra di loro da isole e da sezioni di cordoni epiteliali interposti. L'iperemia è intensa in tutto il tessuto. In alcuni punti in mezzo a sezioni di cordoni epiteliali appare la sostanza colloide colorata in rosa, ialina. Rarissimi follicoli contengono una colloide densa, ialinizzata, come pure rari sono i follicoli che da una parte della parete contengono una falce di colloide ialinizzata.

A forte ingr.: I follicoli si presentano tappezzati da epitelio cubico alto. Le cellule regolarmente disposte le une accanto alle altre presentano un grosso nucleo centrale, rotondo od ovalare, con il maggior diametro lungo la circonferenza del follicolo, non intensamente colorato e disposto all'incirca al centro della cellula. Il protoplasma più o meno abbondante è talora chiaro, talora violaceo, con una struttura spesso reticolare o vacuolare. I margini liberi delle cellule sono allineati gli uni accanto agli altri ed in modo da formare una stria del tutto continua. La sostanza colloide è granulare, in gran parte non colorata. Il tessuto interfollicolare è formato da un epitelio a grosse cellule, con grosso nucleo e con protoplasma chiaro ed abbondante; è evidente una rete piuttosto fitta di capillari sanguigni ripieni di sangue.

Cavia N. 14 (N. 28 di protocollo). — Peso cavia gr. 610; 4 feti di cm. 7 ognuno e di gr. 18.

A picc. ingr.: I follicoli sono talora medi, molto spesso piccoli, con epitelio cubico, ripieni di sostanza colloide leggermente granulosa e colorata in violaceo. Presenza di un discreto numero di isole epiteliali e cordoni interfollicolari; intensa iperemia dei vasellini e capillari sanguigni interfollicolari.

A forte ingr.: La parete dei follicoli è formata da un epitelio cubico, con grosso nucleo rotondo od ovalare in genere centrale, non molto ricco in cromatina. Il protoplasma è abbondante, di color roseo violaceo e si dimostra più addensato e più intensamente colorato che nelle due cavie precedenti. La sostanza colloide si presenta granulosa, abbastanza densa, e riempie tutta o quasi la cavità follicolare; di rado la porzione di colloide aderente alla parete si presenta ialinizzata.

Cavia N. 15 (N. 18 di protocollo). — Peso cavia gr. 550; due feti di cm. 9 e gr. 50 di peso, con presenza di una diffusa peluria.

A picc. ingr.: In sezione longitudinale la tiroide presenta per la metà di un lobo una struttura leggermente diversa da quella dell'altra metà. La prima metà è formata da un gran numero di follicoli piccoli, addossati gli uni agli altri, con una parete avente uno strato epiteliale endoteliforme Ciascun follicolo contiene una scarsa quantità di sostanza colloide, ialina, colorata in rosa, aderente ad un lato della parete di ciascun follicolo. L'altra metà è formata da vescicole di media grandezza, contenenti in genere frammenti di sostanza colloide, sparsi per la cavità follicolare e colorati in rosa pallido; talora sono masse di maggior volume che occupano quasi tutta la cavità follicolare. In questa porzione del lobo tiroideo si notano zone epiteliali, interfollicolari, in discreto numero e di discreta grandezza. Leggera iperemia dei capillari sanguigni interfollicolari.

A forte ingr.: Nella zona della metà dapprima descritta i follicoli sono tappezzati da uno strato di epitelio appiattito, endoteliforme; la colloide è colorata in rosa leggermente violacea ed è in gran parte ialinizzata. Nell'altra metà gli elementi cellulari della parete sono cubici appiattiti, i nuclei sono disposti al centro della cellula e intensamente colorati; essi sono più vicini però al margine libero cellulare. Il protoplasma piuttosto basofilo e colorato in rosa violaceo non è abbondante e non dimostra in modo evidente nè una struttura granulosa nè una struttura alveolare. I frammenti delle masse colloidi nell'interno dei follicoli sono colorati in rosa violaceo e hanno una struttura grossolanamente reticolare, quasi fossero formate da un reticolo cromofilo e da spazi quasi incolori, come vacuoli nell'interno delle maglie di quel reticolo. Le isole epiteliali interfollicolari sono formate da cellule di cui i nuclei appaiono meno ricchi in cromatina in confronto di quelli delle pareti dei follicoli — probabilmente perchè visti in diversa sezione —; il protoplasma è abbondante con struttura granulosa o reticolare. Modico grado di iperemia dei capillari interfollicolari.

Cavia N. 16 (N. 21 di protocollo). — Peso cavia gr. 590; un feto lungo cm. 9,3, gr. 42.

A picc. ingr.: Follicoli di grandezza media e piccoli, di rado grandi, talora addossati gli uni agli altri, non di rado separati o da connettivo lasso o da isole epiteliali interfollicolari. La zona centrale, in sezione longitudinale, appare formata da vescicole ad epitelio cubico. La zona periferica è formata da vescicole addossate le une alle altre, con epitelio appiattito, talora vuote, talora contenenti la sostanza colloide più o meno abbondante, colorata in rosa. Leggera iperemia, tra i follicoli, che manca però nelle zone periferiche.

A forte ingr.: La zona centrale presenta un epitelio vescicolare cubico con protoplasma colorato abbastanza intensamente in rosa violaceo e con nuclei in genere al centro della cellula; la sostanza colloide è piuttosto abbondante e finemente granulosa o a struttura reticolare; non di rado alla periferia essa appare ialinizzata o vacuolizzata. Il tessuto epiteliale interfollicolare è mediocremente sviluppato ed è costituito da cellule che hanno sostanzialmente i caratteri di quelle della parete follicolare. Queste isole spesso contengono masse colloidee, finemente granulose, simili a quelle esistenti nelle cavità follicolari. Le zone periferiche sono formate da vescicole in genere piccole, ad epitelio appiattito, più o meno ricche in sostanza colloide, colorata in rosa, di aspetto ialino.

Cavia N. 17 (N. 10 di protocollo). — Peso gr. 550; un feto della lunghezza di cm. 9,5.

A picc. ingr.: Tanto nella sezione trasversale che nella sezione longitudinale presenza di un discreto numero di grandi vescicole, molte di media grandezza e in scarso numero piccole. In generale le vescicole sono addossate le une alle altre ed hanno un epitelio endoteliforme. Isole interfollicolari piuttosto scarse. La colloide delle vescicole è densa e colorata in violaceo.

A forte ingr.: Le vescicole si presentano tappezzate da un epitelio intensamente appiattito, di aspetto endoteliale. Ciascuna cellula epiteliale presenta un nucleo che ha una grande prevalenza di un diametro sull'altro. Il protoplasma relativamente scarso presenta una colorazione molto simile a quella della sostanza colloidale, la quale aderisce quasi ovunque alla superficie della parete epiteliale; questa parte aderente presenta una granulosità finissima per l'alternarsi di zone incolori e viola. Sono visibili dei vasellini interposti fra le pareti di due follicoli vicini, tappezzati da un unico strato di endotelio e ripieni di sostanza colloide. È notevole il contrasto fra il carattere ialino

della colloide contenuta in detti vasi e il frequente aspetto granuloso della colloide contenuta nei follicoli vicini. Le rare isole epiteliali interfollicolari si presentano formate da cellule del tutto simili a quelle della parete vescicolare.

Cavia N. 18 (N. 15 di protocollo). — Peso cavia gr. 565; due feti di cm. 9,5 e gr. 48.

A picc. ingr.: La sezione longitudinale si presenta in parte formata da vescicole di media grandezza e piccole; alcune sono anche grandi, con interposizione qua e là di piccole isole di epitelio interfollicolare e talora di sottili cordoni. Tali vescicole contengono ciascuna una massa di sostanza colloide che non riempie la cavità, ma ne occupa solo una parte, essendo in genere aderente alla parete del follicolo. Ai due estremi della sezione si ha una zona di discreta grandezza, formata da vescicole piuttosto piccole, addossate le une alle altre e tappezzate da un epitelio appiattito notevolmente, con aspetto endoteliale. Ciascuna vescicola contiene una massa di sostanza colloide, che talora occupa una sola parte della cavità follicolare, colorata in rosa essa è granulosa al centro mentre è ialina verso la parete. La porzione centrale della sezione è costituita da vescicole di media grandezza a epitelio cubico piuttosto basso, contenenti una massa colloidea finemente granulosa, solo eccezionalmente ialina, in una sottile zona aderente alla parete.

A forte ingr.: I follicoli si presentano formati da uno strato di cellule cubiche basse, con nucleo in genere sferico, talora allungato e col maggior asse parallelo alla circonferenza della parete. Il protoplasma talora vacuolare e chiaro, altre volte è intensamente colorato in rosa violaceo. Leggero grado di iperemia vasale.

Cavia N. 19 (N. 25 di protocollo). — Peso cavia 620; quattro feti della lunghezza di cm. 9 e gr. 50 di peso.

A picc. ingr.: La sezione longitudinale di uno dei lobi dimostra che la porzione centrale è formata da un gran numero di follicoli grandi e di media grandezza, raramente piccoli, tappezzati da un epitelio cubico appiattito o nettamente appiattito e contenenti un residuo di colloide che in genere appare in forma di un reticolo a larghe maglie colorate in rosa violaceo. In alcuni follicoli la parte di sostanza colloide aderente alla parete è leggermente colorata in viola chiaro ed è in parte leggermente granulosa e in parte ialina. Presenza di un evidente iperemia interfollicolare. Le porzioni estreme sono fatte da follicoli in gran parte piccoli, talora medi, vuote o quasi di colloide, e che sono addossati gli uni agli altri oppure separati da connettivo lasso e da vasellini sanguigni di discreto calibro. Rare isole epiteliali interfollicolari.

A forte ingr.: La porzione centrale è formata da cellule cubiche appiattite o nettamente appiattite, con nucleo allungato, nel senso trasversale e con protoplasma molto ben colorato in rosa violaceo. In alcuni punti è possibile notare la presenza di spazi vasali interfollicolari con parete endoteliale propria, che a sua volta è aderente allo strato epiteliale dei follicoli; questi spazi sono ripieni di colloide color rosa violaceo, che fa contrasto col contenuto dei follicoli adiacenti, rappresentato da un reticolo a larghe maglie, quasi vuoto di sostanza colloide. La sezione trasversale dell'altro lobulo della ghiandola ha un reperto somigliante, ma non identico al precedente; in questo le vescicole contengono una maggiore quantità di sostanza colloide colorata in rosa che in parte è di aspetto reticolare, mentre è ialina nella porzione aderente alla parete. Le isole epiteliali interfollicolari sono più rare e meno grandi; evidente iperemia interfollicolare.

Cavia N. 20 (N. 26 di protocollo). — Peso cavia gr. 660; quattro feti con la superfice del corpo già coperta di pelo, lunghi cm. 11 e di gr. 75 di peso.

A picc. ingr.: La sezione longitudinale di uno dei due lobi dimostra presenza di follicoli in gran parte grandi e medi e raramente piccoli che in generale sono completamente vuoti di sostanza colloide, la quale è presente quasi esclusivamente nei follicoli che si trovano alla periferia della ghiandola. I follicoli sono addossati quasi sempre gli uni agli altri, con lo strato epiteliale della parete notevolmente appiattito e spesso endoteliforme. Discreto grado di iperemia dei vasellini e capillari interfollicolari. La colloide quando è presente è granulosa oppure ialina, specialmente nelle zone vicine alla parete epiteliale; la sua colorazione è rosea, leggermente violacea. Evidente iperemia dei vasellini sanguigni.

A forte ingr.: Le cellule della parete dei follicoli presentano un protoplasma chiaro, spesso colorato in rosa; il nucleo è notevolmente allungato in senso trasversale. È possibili vedere talora negli spazi interfollicolari vasellini tappezzati da un endotelio, ripieni di sostanza colloide, aderenti da un lato alla parete follicolare, e dall'altra a un vasellino sanguigno.

La sezione trasversale di un lobo tiroideo si presenta formata da follicoli in genere di media grandezza, tappezzati da un epitelio cubico notevolmente appiattito e che sono talora vuoti, talora più o meno ripieni da una massa colloide granulosa, ma ialinizzata nelle zone aderenti alla parete. Discreto numero di isole epiteliali interfollicolari.

SUBITO DOPO IL PARTO.

Cavia N. 21 (N. 11 di protocollo). — Peso gr. 600; due figli.

Picc. ingr.: La sezione della tiroide risulta formata da follicoli in gran parte piccoli, talora vuoti o contenenti scarsa colloide e che solo raramente sono pieni di essa. I follicoli sono addossati gli uni agli altri; la colloide è rosa ed ha aspetto ialino, la parete dei follicoli presenta cellule appiattite in genere endoteliformi. Non vi è iperemia evidente. Modico numero di isole epiteliali interfollicolari.

A forte ingr.: Le cellule della parete sono notevolmente appiattite, con protoplasma colorato in rosa.

Cavia N. 22 (N. 14-bis di protocollo). — Peso cavia gr. 620; figli tre.

A piccolo ingr.: Follicoli piccoli, addossati gli uni agli altri, tappezzati da pareti endoteliformi, in genere parzialmente ripieni di sostanza colloide colorata in rosa, leggermente granulosa e spesso ialinizzata nella parte addossata alla parete. Non iperemia; rare isole epiteliali interfollicolari.

A forte ingr.: Nulla di notevole.

Cavia N. 23 (N. 19 di protocollo). — Peso cavia gr. 435; quattro figli.

A piccolo ingr.: Follicoli in genere di media grandezza, ma in discreto numero anche piccoli, tappezzati da una parete di aspetto endoteliforme, contenenti una sostanza colloide ialina, colorata in rosa, che in genere non riempie la cavità follicolare, ma aderisce da un lato alla parete. In questa zona la colloide si presenta più ialina che nel resto della massa con i caratteri sopra descritti in dette condizioni. Leggera iperemia interfollicolare. Quasi assenza di isole epiteliali interfollicolari.

A forte ingr.: Nulla di notevole.

Cavia N. 24 (N. 20 di protocollo). — peso cavia gr. 500; tre figli.

A piccolo ingr.: Follicoli in genere di media grandezza, talora piccoli, spesso distanziati gli uni dagli altri da connettivo lasso o da vasi. La parete dei follicoli ha un aspetto endoteliforme. Molte vescicole sono del tutto vuote di sostanza colloide, altre hanno la cavità ripiena solo parzialmente e allora la massa di sostanza colloide, colorata in rosa, è aderente da un lato alla parete follicolare. Assenza quasi completa di isole epiteliali interfollicolari; evidente iperemia.

A forte ingr.: Oltre i soliti caratteri già descritti altrove in tiroidi presentanti la suddetta struttura, si nota che in genere la sostanza colloide nella sua porzione addossata alla parete follicolare si confonde col protoplasma delle cellule vescicolari ed è in questa zona nettamente ialina.

CAVIE DOPO TRE GIORNI DAL PARTO.

Cavia N. 25 (N. 12 di protocollo). — Dopo tre giorni di allattamento; peso cavia gr. 550; allattamento di 1 figlio.

A piccolo ingr.: Sia alla sezione longitudinale che trasversale la tiroide risulta formata da numerosi follicoli in grandissima parte piccoli, talora di media grandezza, quasi sempre separati gli uni dagli altri da una sottile trama di connettivo lasso; talora con interposizione di rari vasellini sanguigni. La forma delle vescicole è del tutto irregolare e varia, con contorni talora angolosi e con depressioni, ecc. L'epitelio delle vesci-

cole è trasformato in una sottile parete endoteliforme, sia che queste siano di diversa grandezza che piccolissime, sia che contengano sostanza colloide tenue e in scarsa quantità, sia che siano del tutto vuote. La colloide è colorata in viola pallido; molte delle vescicole contengono una sostanza rappresentata da un reticolo a maglie piuttosto piccole o incolore o colorato leggermente in viola; nell'interno delle maglie assenza di sostanza colloide. Rarissime isole epiteliali interfollicolari, rappresentate evidentemente da sezioni tangenziali di pareti follicolari.

A forte ingr.: L'epitelio è rappresentato da cellule notevolmente appiattite, con nucleo che presenta una notevole prevalenza di un diametro sull'altro, piuttosto piccolo, e con protoplasma sottile, a struttura reticolare, talora quasi incolore, talora leggermente colorato in viola. La sostanza colloide, che è presente in uno scarso numero di follicoli, ha l'aspetto ora granuloso, ora reticolare a seconda della descrizione precedente, ora ialino. Nelle zone in cui la sostanza colloide è ialina, in genere, è più densa e sembra continuarsi col protoplasma degli elementi cellulari epiteliali della parete vescicolare. Le isole epiteliali interfollicolari, piuttosto scarse, somigliano a lembi di tessuto endoteliale. Le loro cellule presentano un nucleo non ricco in cromatina, abbastanza chiaro, di media grandezza, circondato da una discreta quantità di protoplasma a struttura reticolare e di colorito chiaro; i limiti delle singole cellule ora sono differenziabili ora no.

Cavia N. 26 (N. 11 di protocollo). — Dopo tre giorni di allattamento; peso cavia gr. 650; allattamento di 3 figli.

A piccolo ingr.: Tanto la sezione longitudinale che trasversale dei due lobi tiroidei si presenta come un reticolo a larghe maglie, rappresentato dalle vescicole quasi del tutto vuote di contenuto; solo in rarissime vescicole, specialmente alla periferia, si riscontra una scarsa quantità di sostanza colloide, colorata leggermente in viola. La parete dei singoli follicoli, che sono addossati gli uni agli altri, è costituita da uno strato epiteliale endoteliforme con nuclei di media grandezza e con protoplasma in discreta quantità colorato debolmente in rosa violaceo. Presenza qua e là di isole epiteliali interfollicolari. È abbastanza evidente una rete di capillari sanguigni.

A forte ingr.: Le cellule vescicolari appaiono notevolmente appiattite, con nucleo anche esso appiattito ma non picnotico; protoplasma discretamente abbondante colorato in rosa violaceo. Le cavità vescicolari sono separate le une dalle altre dalle loro pareti epiteliali tra le quali si trovano i vasellini sanguigni. Le isole epiteliali interfollicolari si mostrano costituite da cellule molto appiattite e somiglianti a quelle vescicolari.

Cavia N. 27 (N. 30 di protocollo). — Dopo tre giorni di allattamento; peso cavia gr. 650.

Caratteri molto somiglianti a quelli della cavia N. 25.

CAVIE CONTROLLO.

Cavia N. 28 (N. 32 di protocollo). — Tenuta tre mesi lontano dal maschio; peso cavia gr. 640.

A picc. ingr.: Follicoli notevolmente distanziati gli uni dagli altri da una sottile trama di tessuto connettivo lasso; in genere di media grandezza, tappezzati da un unico strato di epitelio cubico, con nucleo vescicoloso disposto al centro della cellula, protoplasma chiaro, in genere a struttura areolare.

Sostanza colloide scarsa, in genere finemente granulosa, cromofoba, talora ialina, colorata in rosa violaceo. Isole epiteliali interfollicolari molto scarse.

A forte ingr.: Follicoli tappezzati da un epitelio cubico, con nucleo vescicoloso, ben colorato. Protoplasma chiaro, in genere a struttura areolare. Sostanza colloide scarsa, quasi sempre formata da fini granuli.

Rare isole epiteliali, formate da cellule piuttosto grandi, spesso nettamente differenziate le une dalle altre, con protoplasma abbondante, piuttosto chiaro, talora colorato lievemente in rosa. Assenza di cariocinesi.

Cavia N. 29 (N. 33 di protocollo). — Tenuta tre mesi lontano dal maschio; peso cavia gr. 572.

A picc. ingr.: Follicoli piuttosto scarsi, talora di media grandezza, più spesso piccoli; tappezzati in genere da un epitelio cubico; i follicoli talora appaiono vuoti, talora

contengono una sostanza colloide finemente granulosa e cromofoba, talora ialina e colorata in rosa-violaceo. Isole epiteliali interfollicolari discretamente numerose.

A forte ingr.: Follicoli tappezzati da epitelio cubico con nucleo in genere vescicoloso, disposto al centro della cellula; protoplasma talora chiaro a struttura areolare, più spesso basofilo e più addensato. Sostanza colloide scarsa o cromofoba o leggermente basofila, quasi sempre finemente granulosa; talora è ialina e colorata in viola in corrispondenza della porzione aderente alla parete.

Isole epiteliali interfollicolari piuttosto grandi formate da cellule spesso nettamente differenziate le une dalle altre, con nuclei di discreta grandezza, protoplasma leggermente basofilo. Modico grado di iperemia interfollicolare. Assenza di cariocinesi.

Cavia N. 30 (N. 34 di protocollo). — Peso cavia gr. 639.

A picc. ingr.: Follicoli piuttosto scarsi, di media grandezza, piuttosto piccoli, spesso separati gli uni dagli altri da tessuto connettivo lasso, tappezzato da un epitelio cubico, con nucleo sferico, in genere disposto al centro. Le vescicole o appaiono vuote di sostanza colloide, o contengono una scarsa quantità di sostanza colloide basofila, in genere granulosa, di colorito violaceo.

A forte ingr.: Parete dei follicoli formata dall'addossamento di un epitelio cubico, a nucleo sferico, in genere disposto al centro, con protoplasma talora chiaro a struttura reticolare, talora basofilo più addensato. Sostanza colloide in genere scarsa, quasi sempre granulosa, talora poco colorata, talora violacea, di rado ialinizzata nella porzione più vicina e aderente alla parete.

Isole epiteliali interfollicolari discretamente numerose, con cellule spesso nettamente differenziate le une dalle altre.

Protoplasma o chiaro o colorato in rosa violaceo, abbondante. Non evidente iperemia. Non cariocinesi

Nella prima metà di gravidanza.

La prima metà della gravidanza dura nella cavia circa un mese.

Sono state esaminate le tiroidi di 5 cavie ad un periodo di gravidanza variabile da 15 a 30 giorni circa.

Il reperto istologico è stato uniforme; presenza di numerosi follicoli, quasi sempre addossati gli uni agli altri, in genere di media grandezza e piccoli, tappezzati da un epitelio notevolmente appiattito, spesso di aspetto endoteliale, talora quasi vuoti, talora contenenti una colloide di aspetto jalino (eccezionalmente granulare), densa, spesso basofila, che in genere occupa solo una parte del follicolo. Il nucleo delle cellule follicolari, ricco in cromatina, presenta una prevalenza molto notevole di un diametro sull'altro; il protoplasma ha quasi sempre una colorazione identica o quasi a quella della colloide contenuta nel follicolo. Le isole epiteliali interfollicolari sono rare e presentano caratteri riferibili, con grande probabilità a sezioni tangenziali di pareti follicolari.

Spesso si osservano nelle zone interfollicolari spazii allungati di discreto calibro a parete endoteliale (vasi linfatici?) ripieni di sostanza colloide.

Assenza quasi costante di iperemia, assenza di cariocinesi.

La sezione in serie eseguita in ambedue i lobi della tiroide della cavia N. 2 (N. 23 di protocollo) ha dimostrato uniformità di reperto in tutta la ghiandola.

Nella seconda metà di gravidanza.

Sono stati studiati tre periodi:

1° *periodo*: in sei cavie con feti della lunghezza di cm. 3-4 1/2. Si osservano numerosi follicoli di varia grandezza che nella parte periferica dei due lobi presentano caratteri somiglianti a quelli della prima metà di gravi-

danza; nella parte centrale della ghiandola i follicoli si presentano invece tappezzati da uno strato epiteliale cubico, i cui elementi sono formati da un nucleo disposto quasi sempre al centro, abbastanza ricco in cromatina, e da un protoplasma in genere a struttura granulare o reticolare, chiaro o leggermente colorato in rosa.

Talora si osservano follicoli la cui parete è in parte formata da cellule epiteliali di cui non si riconoscono i limiti: i nuclei sono disposti gli uni successivamente agli altri, notevolmente appiattiti ed il protoplasma presenta caratteri identici a quelli della sostanza colloide jalina con cui sembra in continuazione e che a forma di semiluna occupa in genere un terzo della cavità follicolare.

Le isole epiteliali interfollicolari sono presenti in discreto numero; evidente iperemia sia dei vasellini di medio e piccolo calibro che dei capillari interfollicolari; assenza di vasi interfollicolari ripieni di sostanza colloide; presenza di cariocinesi.

2° *periodo*: in tre cavie con feti della lunghezza di cm. 6-7. Sia alla sezione longitudinale che trasversale i lobi tiroidei appaiono formati da numerosi follicoli in genere di media grandezza, rivestiti da un epitelio cubico, contenente sostanza colloide, in varia quantità.

L'epitelio follicolare è cubico alto con protoplasma piuttosto chiaro a struttura vacuolare o reticolare discretamente abbondante, colorato in rosa violaceo; i nuclei grandi occupano in genere il centro della cellula, talora sono eccentrici e più vicini al lume.

La colloide talora assente, talora scarsa; quando è presente è finemente granulosa e nettamente delimitata dalla parete epiteliale, pur essendo almeno da un lato, a questa aderente. Le isole epiteliali interfollicolari sono abbondanti, con elementi cellulari grandi, con grosso nucleo e con abbondante protoplasma chiaro o leggermente colorato.

Evidente iperemia interfollicolare.

Non è frequente la presenza di sostanza colloide al di fuori del follicolo. Presenza alla periferia di scarsi follicoli ad epitelio appiattito.

3° *periodo*: sono state esaminate le tiroidi di 6 cavie che presentavano feti di una lunghezza da cm. 9 ad 11 (gravidanza a termine).

Non si è osservato un reperto uniforme.

Nella cavia N. 17 (N. 10 del protocollo) la tiroide si presentava formata da vescicole piuttosto grandi, addossate le une alle altre, epitelio follicolare notevolmente appiattito tanto da acquistare un aspetto endoteliale. Isole interfollicolari molto scarse. Colloide densa e di colorito violaceo. Presenza di vasellini a parete endoteliale e ripieni di sostanza colloide jalina.

Nelle altre non di rado l'epitelio follicolare era cubico basso; la sostanza colloide in alcune vescicole assente, in altre scarsa; quando era presente o era frammentata o a carattere jalino o presentavasi a mo' di reticolo a larghe maglie.

Nella cavia a termine di gravidanza la maggior parte delle vescicole erano vuote di sostanza colloide, l'epitelio follicolare appiattito, le isole epiteliali interfollicolari scarse; non vi era una evidente iperemia, non si osservavano cariocinesi.

Nella sezione delle tiroidi di quasi tutte le cavie di questo terzo periodo della seconda metà della gravidanza è stato frequente il reperto di vasellini a parete endoteliale ripieni di sostanza colloide, jalina, spesso circondati da follicoli tappezzati da un epitelio notevolmente appiattito e vuoto di sostanza colloide.

DOPO IL PARTO.

a) *Dopo poche ore*: sono state esaminate le tiroidi di 4 cavie che hanno presentato un reperto istologico uniforme: follicoli piuttosto piccoli, adiacenti gli uni agli altri tappezzati da una parete di aspetto endoteliale, contenente una scarsa quantità di sostanza colloide, jalina: assenza o quasi di isole epiteliali interfollicolari, assenza di iperemia, assenza di cariocinesi.

b) *Dopo tre giorni con allattamento*: sono state esaminate le tiroidi di 3 cavie.

Una di queste cavie è risultata formata da follicoli adiacenti gli uni agli altri a parete notevolmente appiattita, quasi endoteliale, del tutto vuota di sostanza colloide; rare isole epiteliali interfollicolari; non iperemia, non cariocinesi.

Negli altri due casi le tiroidi si presentavano formate da follicoli relativamente lontani gli uni dagli altri tappezzati anch'essi da un epitelio appiattito, di aspetto endoteliale, in gran parte piccoli, talora anche grandi, spesso deformati e o vuoti o con scarsa sostanza colloide jalina; di rado questa si presentava in quantità notevole. Anche in queste le isole epiteliali interfollicolari erano quasi del tutto assenti; non si notava iperemia nè cariocinesi.

È importante porre in rilievo che quando i follicoli appaiono vuoti di sostanza colloide gli epitelii si presentano spesso con il protoplasma quasi del tutto incolore.

CAVIE NON GRAVIDE.

Mantenute per tre mesi lontane dal maschio sono state esaminate le tiroidi di tre cavie: si presentavano formate da follicoli certamente in numero inferiore di quello delle tiroidi di cavie gravide. Questi erano tappezzati da un epitelio cubico, contenenti una quantità di colloide piuttosto scarsa, di aspetto granuloso. È presente uno scarso numero di isole epiteliali interfollicolari. Assenza di iperemia. Assenza di cariocinesi.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI.

Le ricerche di cui ho esposto i risultati si limitano ad un periodo di gravidanza che va da circa il 15°-20° giorno al termine di essa (55-60 giorni). Poichè la costatazione dello stato gravidico veniva da me eseguita in vita con l'esame dell'addome non mi è stato possibile lo studio della tiroide nel periodo che segue immediatamente alla fecondazione e prima che l'embrione e la parete uterina che lo ricopre raggiunga la grossezza di un cece.

Mi riservo in una serie successiva estendere la ricerca anche al 1° pe-

riodo della gravidanza, organizzando un allevamento di animali tale che mi sia possibile questa ricerca.

Credo inutile un raffronto tra i dati istologici da me ottenuti e quelli osservati dagli AA. precedenti. Questi, anche quando hanno dichiarato di avere eseguito le ricerche nei vari periodi della gestazione, hanno poi dato una descrizione complessiva dei loro reperti, in modo che questa corrisponde qualche volta a quanto io ho osservato in un dato periodo della gestazione, ma non ad altri periodi. Così ad es. quasi tutti parlano di un aumento di volume delle vescicole. In genere queste si presentano di varia grandezza; è vero che nella 2ª metà di gravidanza è spesso aumentato il numero delle vescicole grandi, ma questo non è un reperto costante, nè, a mio parere, è un carattere di importanza notevole.

Anche l'aumento della colloide, ammessa dai vari AA., si osserva in dati periodi, ma non in altri.

Credo invece possa riuscire utile un raffronto tra le modificazioni volumetriche e ponderali già osservate da altri AA. ed i caratteri istologici da me descritti.

Freund ammette che nella donna la circonferenza del collo vada aumentando fino al 5°-6° mese, si arresti negli ultimi mesi per subire un nuovo aumento in travaglio.

Lange ammette un aumento dopo i primi tre mesi, che raggiungerebbe il massimo nel 5°-6° mese; non ritiene che l'aumento sia dovuto ad una maggiore ripienezza dei vasi.

Engelhorn ha pure trovato un aumento in gravidanza ed un altro aumento durante il parto che scompare in puerperio: attribuisce quest'ultimo a fenomeni congestivi.

Benchè Gaifami, Albeck neghino un aumento della tiroide, la maggior parte degli AA. sono concordi nell'ammettere un aumento della circonferenza del collo riferibile ad aumento di volume di questa ghiandola in gravidanza.

Anche i risultati delle ricerche sugli animali non sono concordi; ma se si tien conto dei dati ottenuti dalla maggior parte degli AA. e si raffrontano questi con i dati istologici da me ottenuti, si deve giungere alla conclusione che in alcuni periodi della gravidanza esista veramente un aumento di volume e di peso.

In base ai caratteri istologici da me osservati si deve ammettere un aumento specialmente nella 2ª metà.

La presenza di cariocinesi da me descritte ci dà la sicurezza che in tale epoca si osserva una vera iperplasia ghiandolare, che raggiunge il massimo quando i feti raggiungono una lunghezza di 6-7 cm. Ebbene tale periodo corrisponde all'incirca ai 2/3 della durata della gestazione: ed è appunto a tale epoca che nella donna Freund e Lange hanno osservato il massimo del volume, e che da altri sono state osservate profonde modificazioni nella struttura della tiroide dei figli.

A partire dal 6° mese della vita intrauterina, si osservano (Hesselberg, ecc.) delle modificazioni dell'epitelio follicolare della tiroide embrionale che sono state variamente interpretate. La maggior parte degli AA. che le hanno constatate le considerano dovute ad un arresto di sviluppo della

ghiandola o ad una involuzione passeggera, in rapporto con cambiamenti sopravvenuti nell'organismo materno o nel feto.

Come si vede dai protocolli delle mie ricerche quando i feti hanno 6-7 cm. di lunghezza le vescicole della tiroide materna sono tutte ad epitelio cubico, alcune molto grandi, ripiene di una sostanza colloide, granulosa, eosinofila e sono separate da numerose isole e cordoni epiteliali interfollicolari, notevolmente sviluppati. Si osserva inoltre una intensa iperemia del tessuto. Sono questi caratteri che ci fanno ammettere che, almeno dei periodi da me studiati, sia questo quello che presenta il massimo della attività ghiandolare.

Successivamente la sostanza colloide tende a jalinizzarsi, l'epitelio si fa più basso e poi diviene appiattito, quindi si determina una rapida diminuzione della sostanza colloide e talora una vera scomparsa.

Mentre nella 2ª metà di gravidanza si osservano segni evidenti di iperplasia e di iperfunzione, questi mancano completamente nella seconda quindicina della 1ª metà. Manca in questo periodo una evidente iperemia. l'epitelio vescicolare è appiattito, quasi endoteliforme, le isole epiteliali interfollicolari sono scarsissime, la colloide in genere jalina è presente in modica quantità.

Ricerche successive stabiliranno il rapporto che esiste tra tale reperto e quello del periodo che segue immediatamente alla fecondazione.

Di molti dettagli istologici trascritti nei protocolli e trascurati nella precedente esposizione tratterò nella seconda parte di questo lavoro.

Ed ora riassumerò in poche parole i risultati di questa prima serie di ricerche.

Lo studio istologico della tiroide eseguito nei successivi stadii della gravidanza e dopo il parto nelle cavie (complessivamente in 30 animali), escluso il periodo che segue immediatamente alla fecondazione, dimostra come diversi siano i quadri istologici corrispondenti ai vari periodi e come questi si presentino con caratteri abbastanza fissi.

Questa variabilità di reperto in periodi successivi della gravidanza deve essere attribuita in parte ad uno stato iperplastico che interviene in un periodo determinato; in parte, con grande probabilità, a stadii successivi della attività funzionale della ghiandola stessa.

È evidente quindi che lo studio istofisiologico dei vari quadri istologici descritti, potrà contribuire alla conoscenza delle variazioni morfologiche che la ghiandola tiroide presenta nei vari stadii della sua attività funzionale e potrà indicarci il valore fisiologico che devesi attribuire alle modificazioni anatomiche che la ghiandola tiroide presenta in gravidanza e dopo il parto.

RIASSUNTO.

L'A. ha eseguito una serie di ricerche sulla ghiandola tiroide della cavia in trenta animali, di cui venti in successivi stadi di gravidanza, sette dopo il parto e tre mantenuti per tre mesi lontani dal maschio.

Descrive il diverso reperto istologico riscontrato a carico della ghiandola tiroide nei successivi periodi della gestazione, in raffronto con quelli osservati dopo il parto e lontano dalla gravidanza.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE CONTENUTE NELLE 2 TAVOLE.

Tutte le 8 figure rappresentano riproduzioni di microfotografie di tiroidi di cavia a vario periodo di gravidanza, dopo il parto e lontano dal parto, eseguite con lo stesso ingrandimento (obb. 2, ocul. comp. 4 Zeiss; allungamento soffietto cm. 40).

TAVOLA I.

Fig. 1. — Cavia N. 1 (N. 3 di protocollo). Tiroide di cavia gravida con rigonfiamenti uterini della grossezza di un cece (a circa 15-20 giorni di gravidanza).

Follicoli in gran parte addossati gli uni agli altri, ripieni o quasi di sostanza colloide in genere ialina, tappezzati da un epitelio di aspetto endoteliale; rarissime isole epiteliali interfollicolari.

Fig. 2. — Cavia N. 10 (N. 8 di protocollo) Tiroide di cavia gravida con feti di cm. 4 ½ (prima quindicina del 2° mese di gravidanza).

Follicoli grandi e di media grandezza, in genere con poca sostanza colloide di aspetto granulare, tappezzati da epitelio cubico; isole e cordoni epiteliali discretamente sviluppati.

Fig. 3. — Cavia N. 13 (N. 29 di protocollo). Tiroide di cavia gravida con feti di cm. 6.

Follicoli di varia grandezza, tappezzati da un epitelio cubico, contenenti scarsa quantità di sostanza colloide, poco colorata; isole epiteliali interfollicolari grandi e numerose.

Fig. 4. — Cavia N. 19 (N. 25 di protocollo). Tiroide di cavia gravida con feti di cm. 9 (a gravidanza inoltrata).

Follicoli in genere grandi e di media grandezza, tappezzati da un epitelio in genere appiattito, contenenti un residuo di sostanza colloide di aspetto reticolare. Isole epiteliali interfollicolari presenti in discreto numero.

TAVOLA II.

Fig. 5. — Cavia N. 17 (N. 10 di protocollo) Tiroide di cavia gravida con feti di cm. 9 ½ (a gravidanza avanzata).

Follicoli in genere grandi, spesso addossati gli uni agli altri, tappezzati da un epitelio di aspetto endoteliale, ripieni di sostanza colloide ialina; quasi assenza di isole epiteliali interfollicolari.

Fig. 6. — Cavia N. 23 (N. 19 di protocollo). Tiroide di cavia nel periodo che segue immediatamente al parto.

Follicoli piuttosto piccoli, tappezzati da un epitelio di aspetto endoteliale, contenenti una sostanza colloide ialina; rare isole epiteliali interfollicolari.

Fig. 7. — Cavia N. 26 (N. 11 di protocollo). Tiroide di cavia, dopo tre giorni dal parto con allattamento.

Follicoli di varia grandezza, tappezzati da un epitelio di aspetto endoteliale, con scarsissima sostanza colloide ialina.

Fig. 8. — Cavia N. 30 (N. 34 di protocollo). Tiroide di cavia mantenuta tre mesi lontano dal maschio (cavia controllo).

Follicoli di media grandezza e piccoli, lontani gli uni dagli altri, tappezzati da un epitelio in genere cubico, contenenti scarsa colloide granulosa; presenza di alcune isole epiteliali interfollicolari.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4

Tavola II.

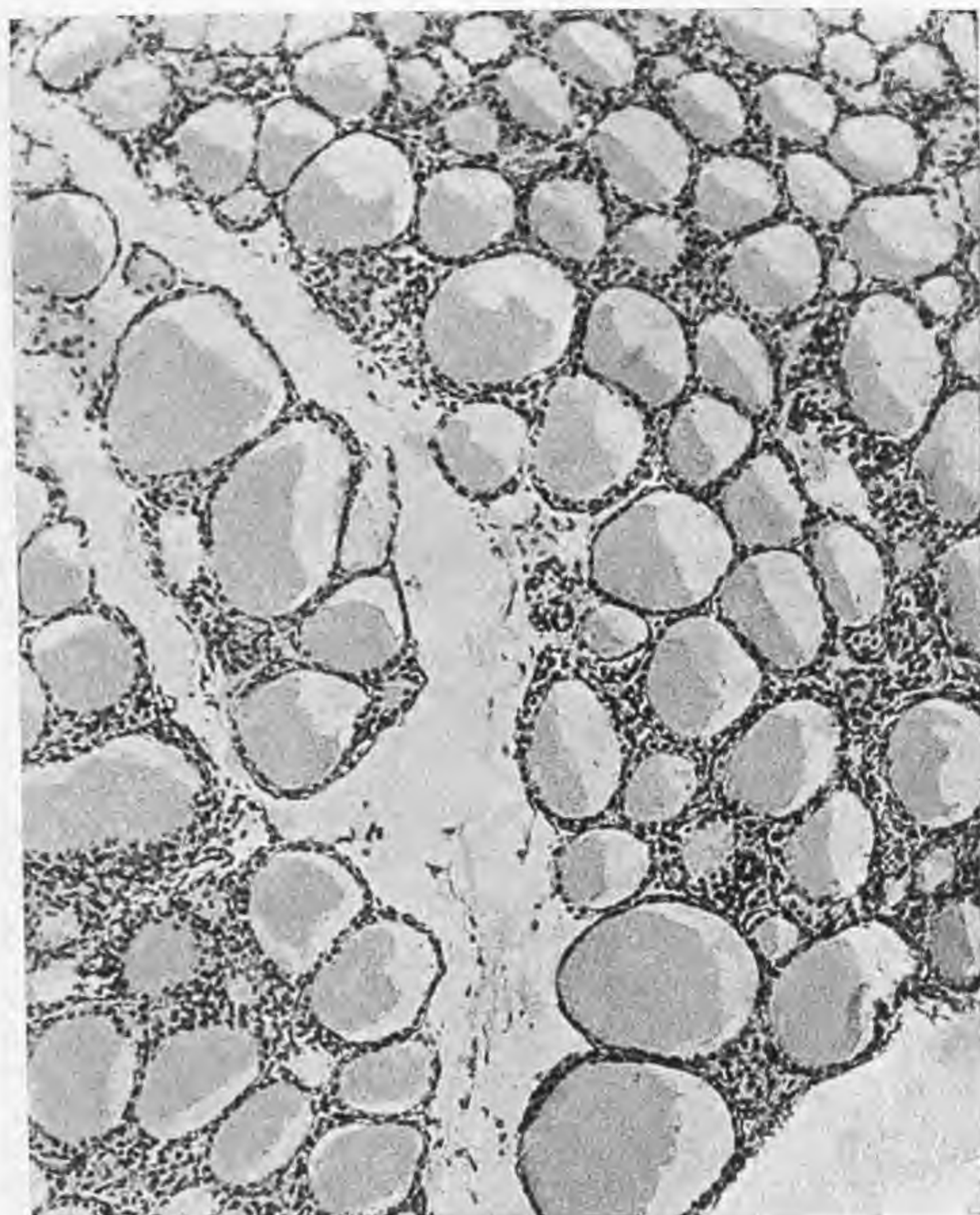
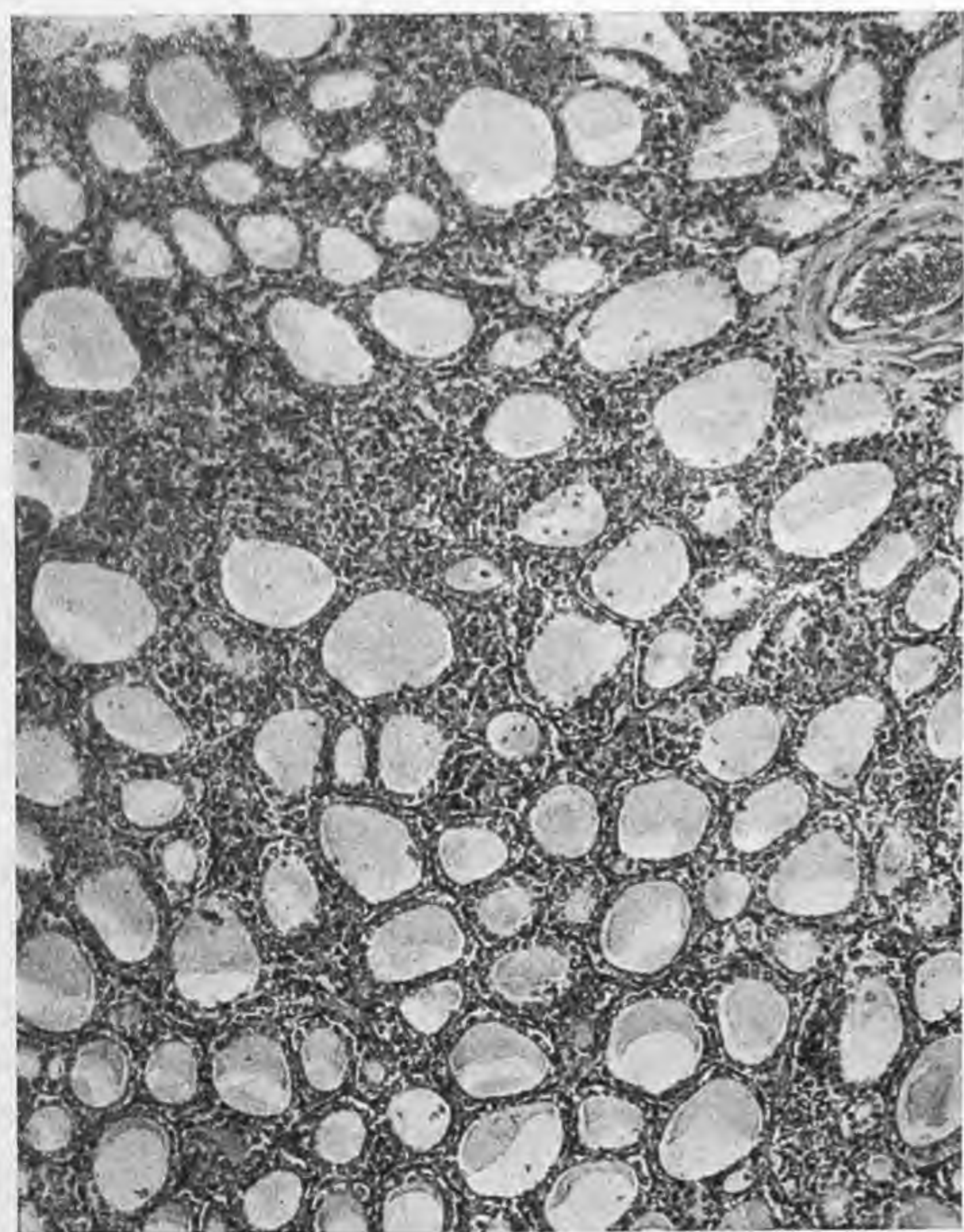
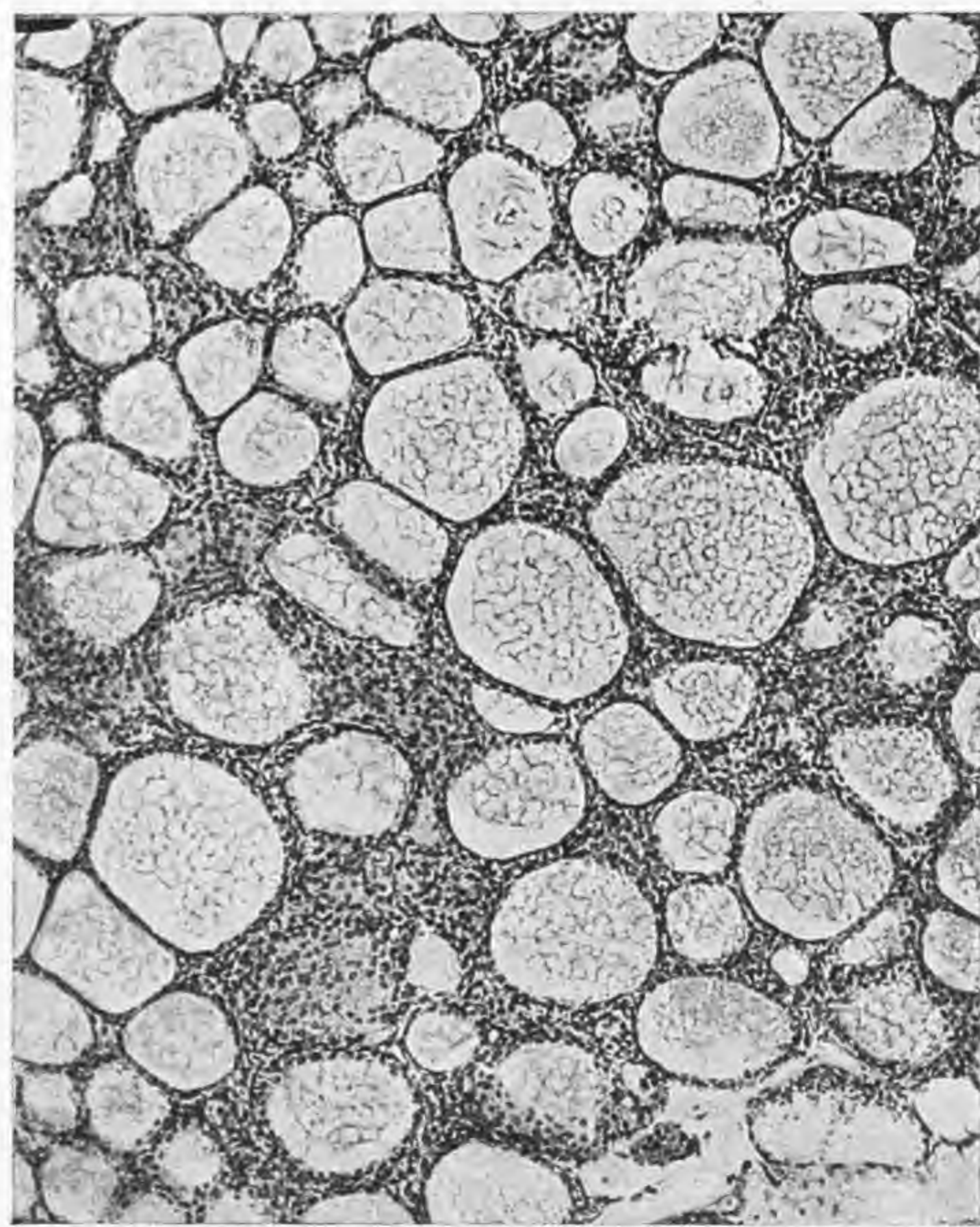
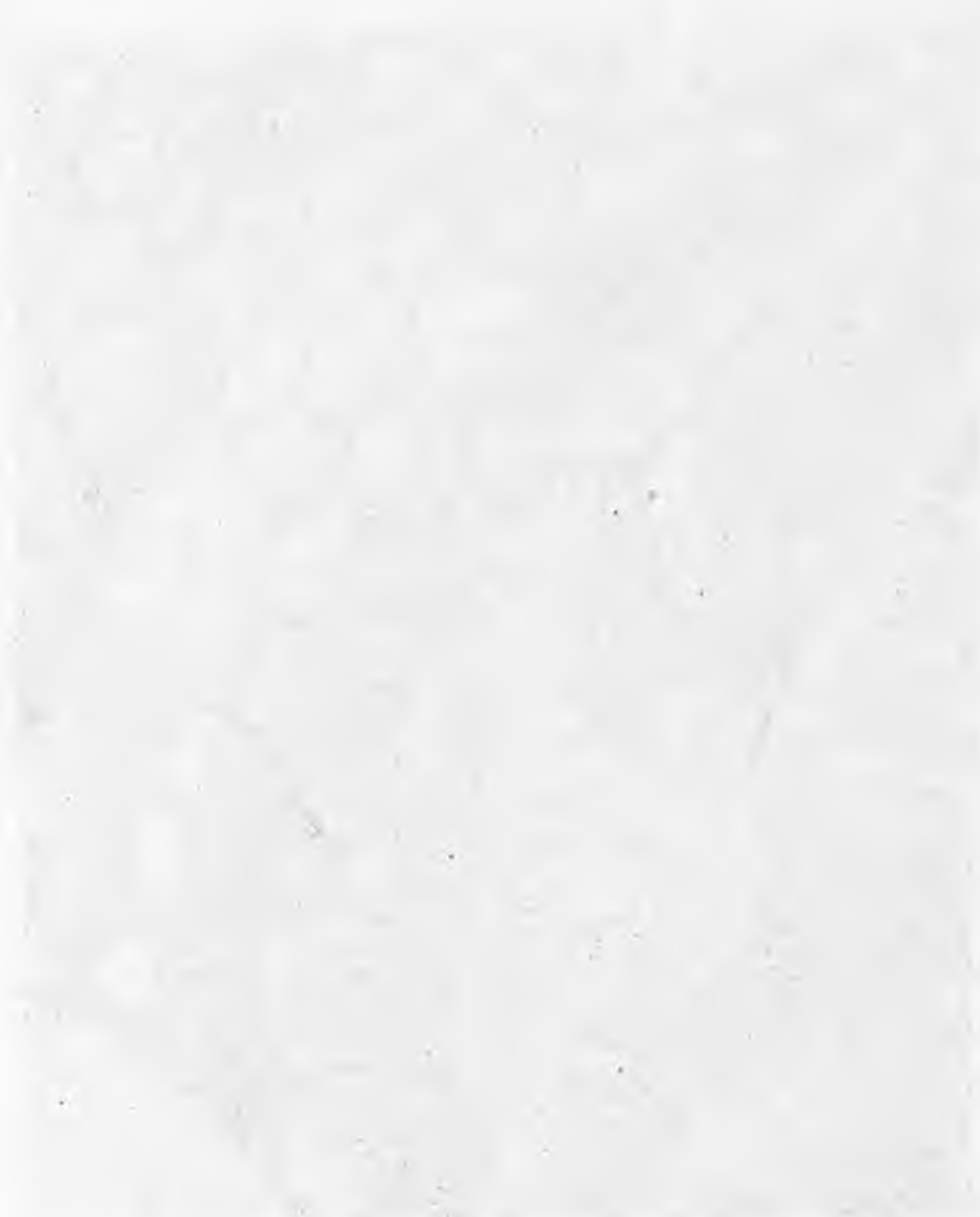
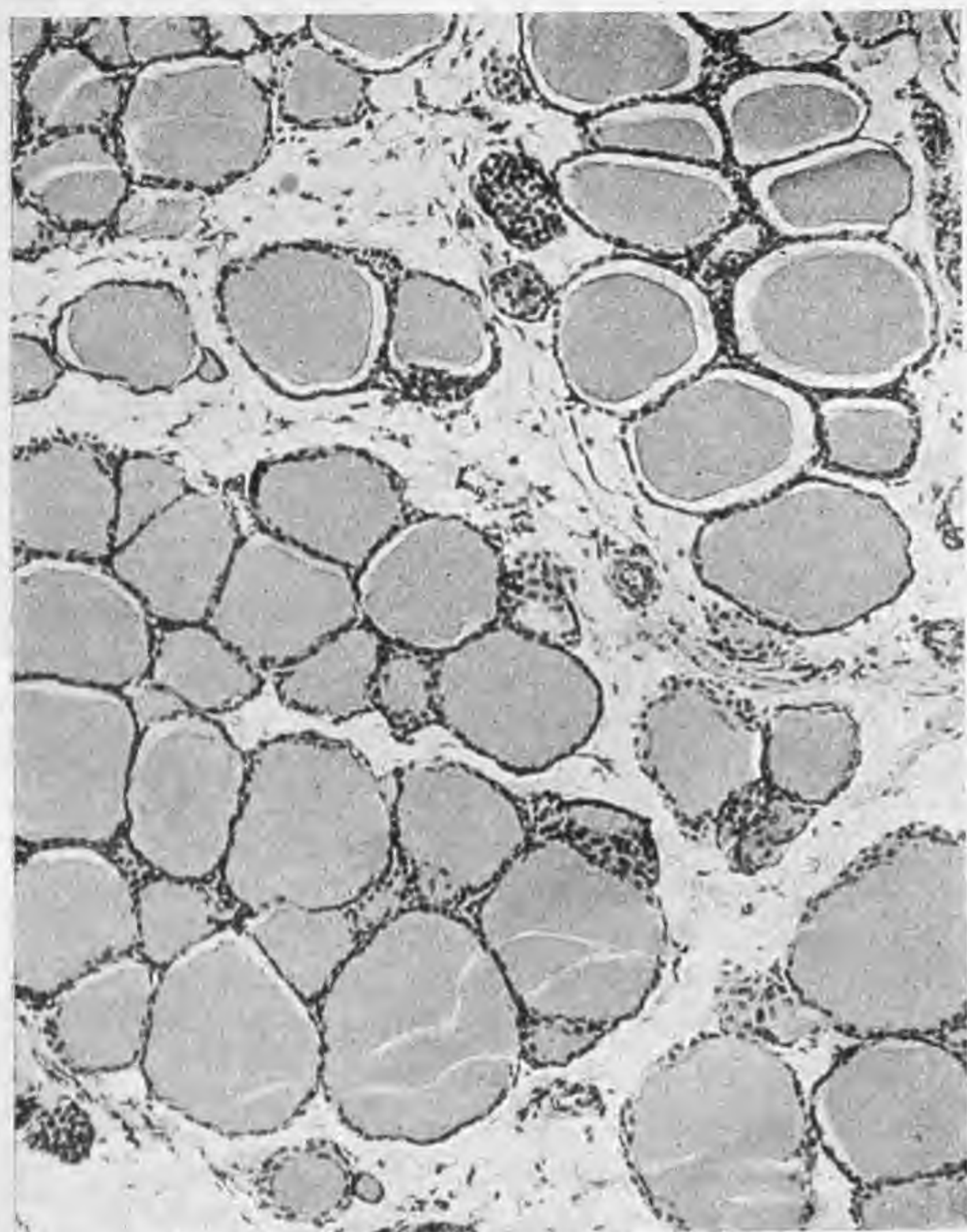



Fig. 5.

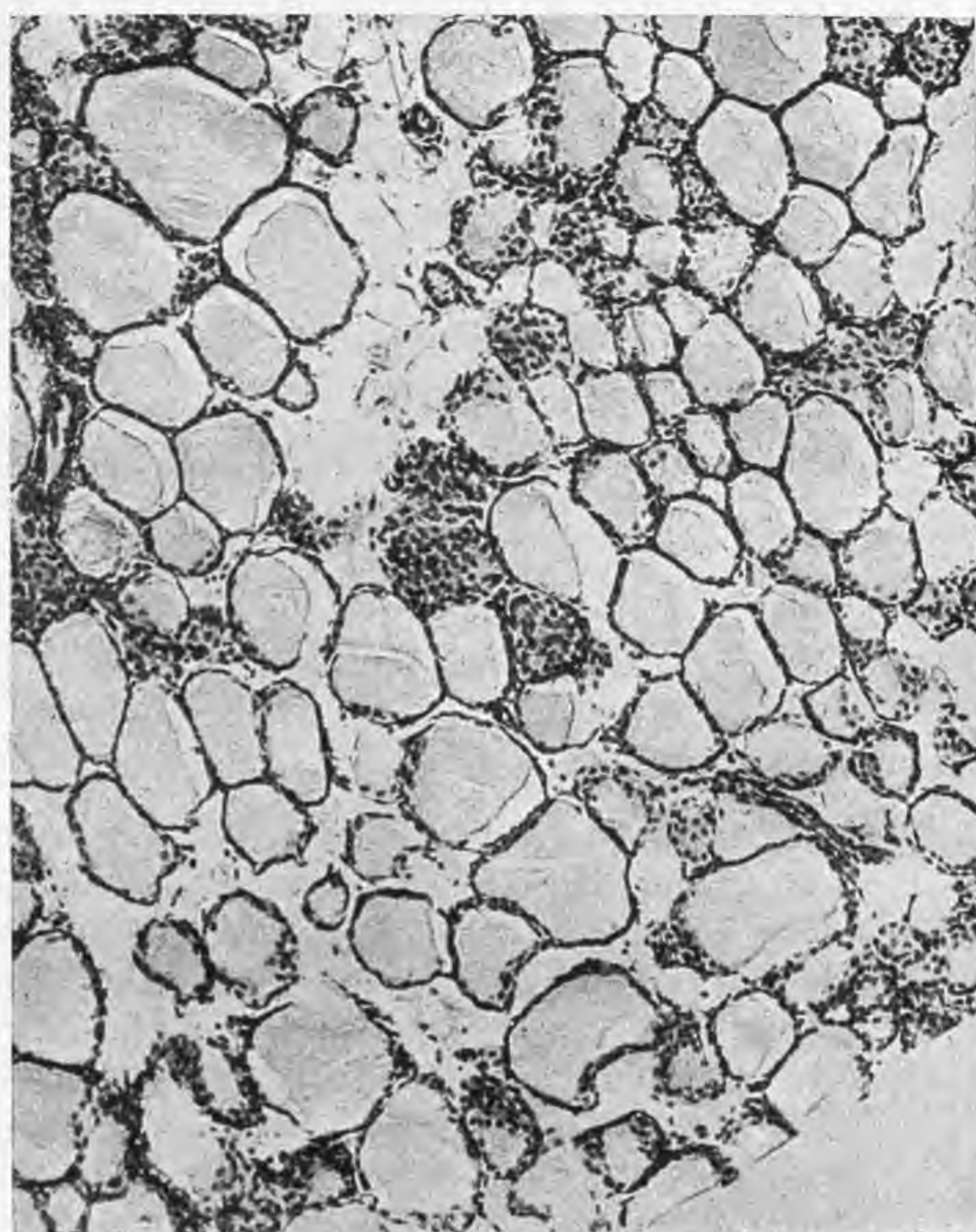



Fig. 6.

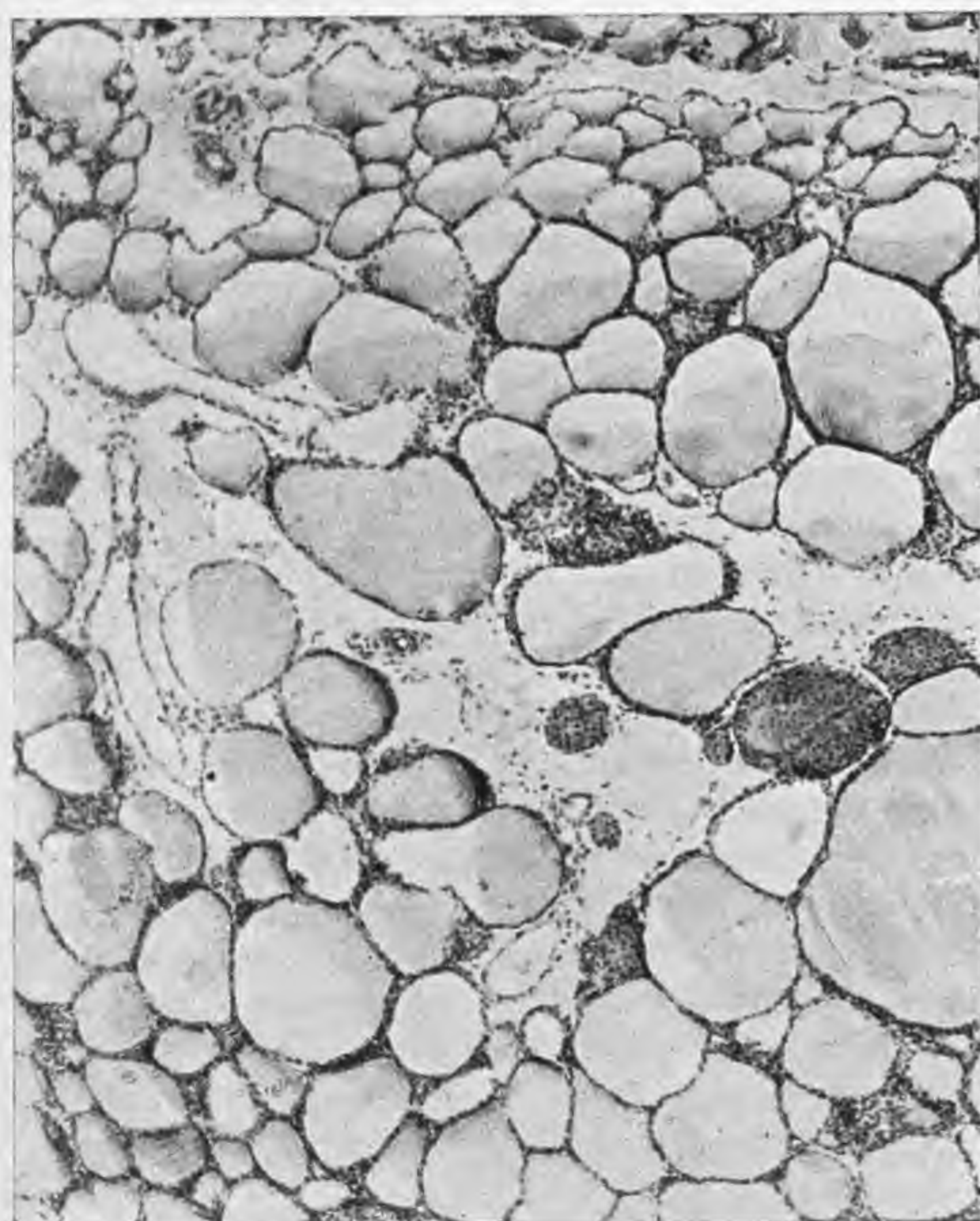



Fig. 7.

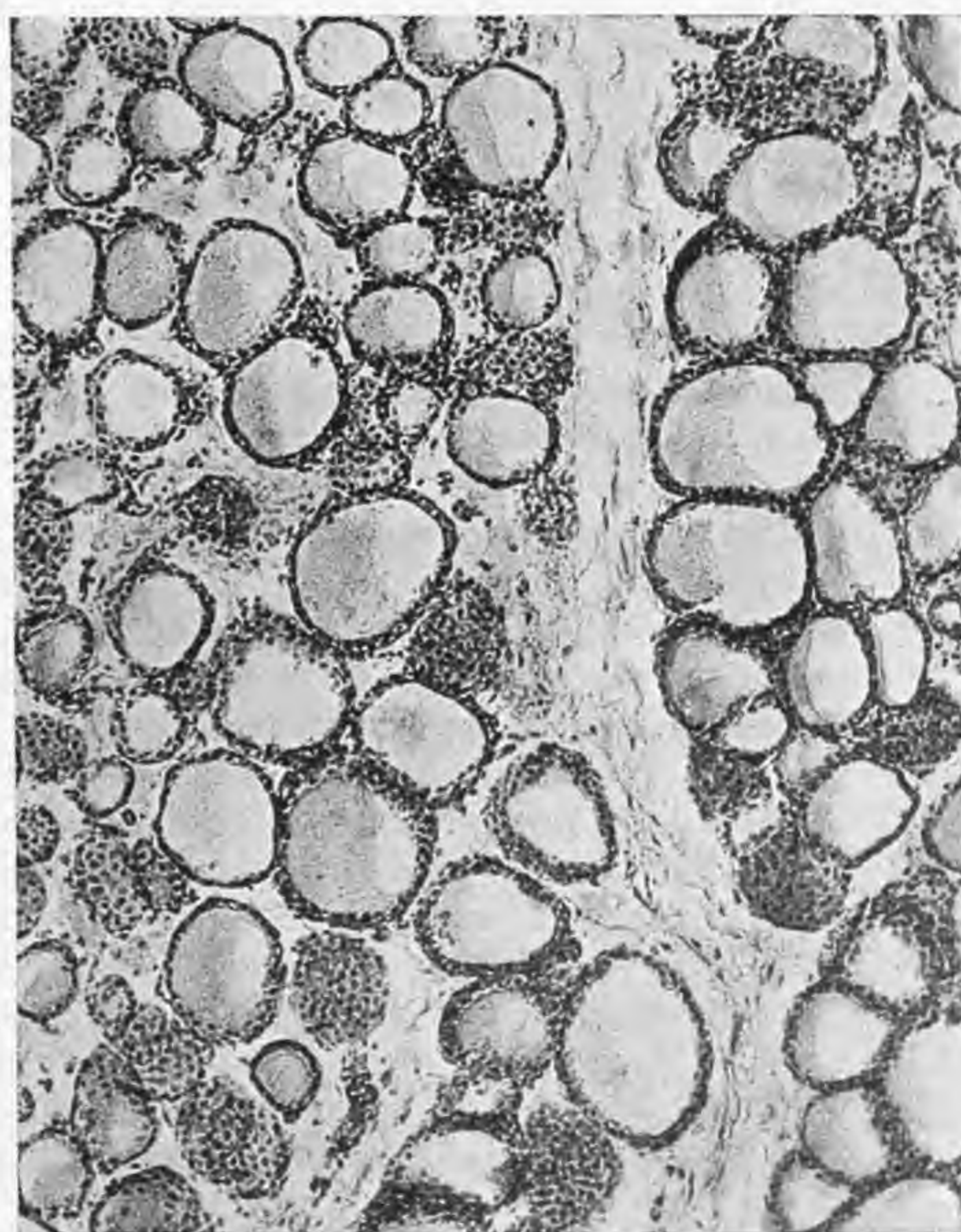



Fig. 8.

RIVISTA SINTETICA

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
Direttore: prof. CARLO GAMNA.

L'ASCESSO SUBFRENICO

Quadro patogenetico e clinico

Dott. REMO VEGNI, aiuto e libero docente.

Vari tipi di ascesso subfrenico possono presentarsi all'osservazione clinica, ed il Martinet, per il primo, cercò di classificarli in rapporto alle rispettive loggie anatomiche subfreniche. Dopo questa prima classificazione altre ne seguirono; tra queste ricordo quella di Barnard, quella di Piquand e la più recente di Nather; ma un preciso accordo di classificazione non è stato ancora raggiunto.

Senza stare a dire di tutte queste classifiche basti qui ricordare che gli ascessi subfrenici vengono distinti in destri e sinistri e poi anche in intra- ed extraperitoneali: il legamento falciforme del fegato divide in due grandi segmenti lo spazio subfrenico — l'uno destro e l'altro sinistro — e ci rende ragione come una raccolta purulenta possa rimanere circoscritta ad una metà dello spazio subfrenico stesso. Per le raccolte subfreniche extraperitoneali provvederebbe a dividere la metà destra dalla sinistra il rilievo della colonna vertebrale, dell'aorta e della vena cava.

Così a destra vengono comunemente classificati 4 tipi di ascesso subfrenico:

a) due tipi di ascesso subfrenico extraperitoneale: 1) asc. subf. extraperitoneale inferiore destro; 2) asc. subf. extraperitoneale superiore destro;

b) due tipi di ascesso intraperitoneale: 1) asc. subf. antero-superiore destro; 2) asc. subf. postero-inferiore destro, ovvero asc. subf. inferiore destro.

Sarà opportuno qui ricordare di questi 4 tipi di ascesso subfrenico qualche dato anatomo-topografico, indispensabile a precisarne le rispettive sedi.

Gli ascessi extraperitoneali si raccoglierebbero nel tessuto cellulare che separa il diaframma dal suo rivestimento peritoneale. Questa superficie è divisa dall'inserzione del legamento coronario in due piani, l'uno superiore e l'altro inferiore; l'uno rappresenterebbe la loggia sottodiaframmatica extraperitoneale superiore (ascesso extraperitoneale sup. d.), l'altro la loggia extraperitoneale inferiore, forse meglio designata loggia frenolombare (ascesso extraperitoneale inf. d.).

L'ascesso subfrenico extraperitoneale inferiore suol essere dato da una raccolta purulenta peri o para-renale ovvero d'origine appendicolare, la quale scollando il peritoneo facilmente può risalire fino al foglietto inferiore del legamento coronario. La raccolta purulenta, qui giunta per alcuni autori, non potrebbe più oltre avanzare scollando la sierosa peritoneale dalla superficie inferiore del diaframma data la loro intima e tenace adesione, per cui o rimarrebbe circoscritta alla loggia subfrenica inferiore, o riuscirebbe a lacerare il peritoneo e ad invadere così la loggia sottodiaframmatica intraperitoneale superiore, ed a questa circostanza sarebbe verosimilmente da riportarsi la ragione dell'estrema rarità degli ascessi subf. retroperitoneali superiori, e della relativa frequenza degli ascessi retroperitoneali inf. Per altri AA. invece, come diremo in seguito, una tale raccolta ascessuale, facilmente potrebbe riuscire a scollare il peritoneo dal diaframma, con la conseguente formazione di un ascesso extraperitoneale superiore.

Fu pensato ad altra genesi per l'ascesso subfrenico extraperitoneale superiore d., e cioè che lo sviluppo della raccolta avvenga nella limitata regione compresa fra i due

foglietti del legamento coronario. La sierosa peritoneale non tappezza completamente la superficie inferiore del diaframma, e precisamente fra i due foglietti del legamento coronario la faccia posteriore del fegato viene a prendere diretto contatto con la parete addominale; orbene può avvenire che in questa zona rimanga circoscritto un ascesso extraperitoneale, che sarà, quasi sempre, d'origine epatica.

L'ascesso subfrenico anteriore e superiore destro occupa la loggia delimitata in alto dalla cupola diaframmatica rivestita dal peritoneo, in basso dalla faccia superiore del lobo destro del fegato, a sinistra dal legamento falciforme, in dietro dal foglietto superiore del legamento coronario e dal legamento triangolare destro; a destra è in diretta comunicazione, salvo che non si siano costituite aderenze, con lo spazio parieto-colico destro ed in avanti con la grande cavità addominale, il colon trasverso riuscendo solo molto incompletamente a separare le due cavità.

All'ascesso subfrenico posteriore-inferiore destro corrisponde la loggia subfrenica posteriore destra di Piquand; loggia delimitata in alto dal foglietto inferiore del legamento coronario, ed ancora in alto ed in avanti dalla faccia postero-inferiore del fegato, in basso dal colon trasverso con il suo meso, posteriormente dalla parte inferiore del diaframma rivestito dal peritoneo, a sinistra dal bordo dell'epiploon gastro-epatico, mentre a destra è in comunicazione con la gronda parieto-colica in basso ed in alto con la loggia inter-epato-diaframmatica.

Vien fatto di rilevare però che con tale classificazione degli ascessi subfrenici destri rimane disturbato il concetto clinico che con il termine di ascesso subfrenico destro potremmo precisare.

Innanzi tutto sembrami, e ciò in accordo con Losch, che sia artificiosa la distinzione di ascessi subfrenici destri in intra- ed extraperitoneali: infatti i cosidetti ascessi subfrenici extraperitoneali inferiori destri dovrebbero essere definitivamente tolti dalla classifica degli ascessi subfrenici perchè più esattamente denominati ascessi freno-lombari; e per l'ascesso subfrenico extraperitoneale sup. destro è da notare che se teoricamente può ammettersi il suo costituirsi, specie dopo le esperienze del Nather, dal punto di vista pratico, clinico-terapeutico, è di ben scarso valore; e già ebbi a dire in altra occasione come non solo al letto operatorio ma anche al tavolo anatomico riesca difficile, se non impossibile riconoscere se una raccolta purulenta localizzata tra il fegato ed il diaframma sia intra- od extraperitoneale, perchè sempre rivestita da spesse membrane.

Per gli ascessi localizzati alla cosidetta loggia subfrenica postero-inferiore destra (ascesso subfrenico posteriore inferiore destro) è da rilevare che essi potrebbero unicamente con maggiore esattezza essere designati ascessi sotto-epatici.

Rimarrebbe così con il termine di ascesso subfrenico destro da precisare esclusivamente una raccolta purulenta localizzata fra il diaframma e la faccia superiore convessa del lobo destro del fegato « loggia inter-epato-diaframmatica del Martinet ».

*
* *

Se scorriamo le statistiche dei vecchi Autori che si occuparono dell'argomento, e le confrontiamo con le attuali, facilmente rileviamo la confortevole constatazione che oggi gli ascessi subfrenici rappresentano un'evenienza clinica assai più rara, ciò indubbiamente devesi ai progressi diagnostici e terapeutici conseguiti rispetto alla causa prima determinante. Gli ascessi subfrenici in genere, infatti, non sono mai primitivi, ma sempre secondari ad altra causa morbosa, tanto che Piquand distingueva nell'evoluzione di questa forma morbosa due periodi: l'uno corrispondente allo svolgersi della malattia causale, il secondo all'evoluzione della raccolta purulenta.

È risaputo che molteplici stati morbosi possono essere punto di partenza di ascessi subfrenici, e non solo affezioni di organi addominali (ulcera gastrica o duodenale perforata, cancro dello stomaco, appendicite, perforazione intestinale, cisti d'echinococco, processi suppurativi del fegato e vie biliari e nella donna pure degli organi genitali, pancreatite suppurativa, ecc.), ma anche, sebbene rappresentino vere rarità cliniche, di organi toracici (p. es. da empiema che abbia perforato il diaframma, da polmonite, da bronchiectasia), e nella letteratura sono pure ricordati ascessi subf. da setticopiemia, o da periostiti delle apofisi trasverse di determinate vertebre.

Però gli ascessi subfrenici destri — inter-epatico-diaframmatici — nella grande maggioranza dei casi riconoscono una patogenesi appendicitica, più raramente sono riferibili ad affezioni epato-biliari o gastroduodenali, eccezionalmente ad altra origine.

Volendo accennare alla patogenesi di questi ascessi subfrenici destri, mi limiterò quindi a prendere in considerazione i suddetti principali fattori etiologici.

ORIGINE APPENDICITICA.

L'ascesso subfrenico d'origine appendicitica il più spesso suol manifestarsi nel decorso di un attacco acuto d'appendicite, ma non sono poi rare le osservazioni di ascesso subf. da appendicite subacuta o cronica; rari invece quegli ascessi sviluppatisi dopo l'appendicectomia seguita da regolare decorso, di essi il caso descritto da Fasano ne rappresenta un istruttivo esempio, e forse come singolarità clinica ancor più interessante a tal riguardo quello di mia osservazione in cui l'ascesso subfrenico si manifestò in modo acuto circa 20 giorni dopo l'intervento chirurgico per appendicite non suppurativa, ed il cui decorso postoperatorio fu regolarissimo.

È considerato quale fattore predisponente alla propagazione dell'infezione dell'appendice al subfrenico la disposizione anatomica dell'appendice a direzione ascendente, retrocecale e sottoepatica; l'esistenza di aderenze tra l'appendice ed il peritoneo parietale, e sopratutto la circostanza che si sia costituita un'appendicite suppurativa con formazione di ascesso periappendicolare.

Riguardo al modo di propagarsi dell'infezione dal primitivo focolaio infiammatorio appendicitico al subfrenico, vanno particolarmente discusse quattro principali vie: 1) la via della vena porta; 2) la via peritoneale diretta; 3) attraverso il tessuto cellulare retroperitoneale; 4) la via linfatica.

1) La propagazione per la vena Porta è un'evenienza rara poichè in tal caso l'infezione dovrà localizzarsi in un primo tempo al fegato provocandovi la formazione di un ascesso, ovvero di ascessi multipli; e secondariamente dal fegato risalire al subfrenico.

2) Via peritoneale diretta: l'ascesso subfrenico sarà dato da una migrazione in alto di una raccolta purulenta periappendicolare, che si sia fatta strada lungo lo spazio parieto-colico fino alla regione freno-epatica. La propagazione del pus in questa direzione riuscirebbe favorita dalla posizione orizzontale dell'ammalato e più ancora dallo stato infiammatorio dei linfatici del peritoneo parietale i quali risalgono alla regione subfrenica.

3) Attraverso il tessuto cellulare retro-peritoneale, questa via di diffusione dell'infiammazione sarebbe per alcuni Autori la più frequente.

Insegnano gli interessanti esperimenti di Körte fatti più di 35 anni or sono e controllati da Sänger e da Cordero i quali dimostrarono come si possa riprodurre il quadro dell'ascesso retrocolico o pararenale spingendo del liquido attraverso la parte interna dell'appendice tra le due lamine del mesenteriolo, e come la raccolta possa avanzare fino alla regione freno-lombare. La raccolta qui giunta, per i predetti Autori, non potrebbe più oltre avanzare scollando il peritoneo dalla superficie inferiore del diaframma, e potrebbe farsi strada alla loggia inter-epato-diaframmatica soltanto lacerando la sierosa peritoneale. Invece per altri Autori, tra cui merita speciale menzione il Nather per gli importanti e più recenti esperimenti fatti sul cadavere, la raccolta purulenta potrebbe seguitare ad avanzare fino alla loggia subfrenica superiore vincendo l'adesione del peritoneo col diaframma, portando al quadro clinico ed anatomico del vero ascesso subfrenico extraperitoneale.

4) Via linfatica: Spesso il manifestarsi dell'ascesso subfrenico ci appare come indipendente dal primitivo focolaio infiammatorio appendicitico, suppurativo o no; ci viene a mancare cioè la dimostrazione clinica della continuità del processo infiammatorio: e questi càsi indussero precisamente a pensare ad una propagazione dell'infezione per via linfatica. Si ammise in un primo tempo che tale modo di propagazione dell'infezione potesse solo avvenire allorquando l'appendice si fosse resa aderente al peritoneo parietale per le facili connessioni che le aderenze infiammatorie avrebbero potuto stabilire fra i linfatici cieco-appendicolari e quelli retroperitoneali e frenici. Tuttavia oggi, pur ammettendo che tale circostanza possa favorire la diffusione dell'infezione dall'appendice al subfrenio, è riconosciuto in base a dati clinico-anatomo-patologici che l'infezione può propagarsi per via linfatica dall'appendice al subfrenio anche indipenden-

temente dall'esistenza delle suddette aderenze appendicitiche, per connessioni anatomiche, invero ancora non del tutto ben conosciute, esistenti fra i linfatici efferenti cieco-appendicolari e la rete linfatica del peritoneo parietale adiacente e per mezzo di questa con i gruppi ghiandolari vicini.

L'inizio di questi ascessi a patogenesi appendicitica può manifestarsi in modo diverso: ora subdolo insidioso, ora acuto con una sintomatologia caratterizzata essenzialmente da sintomi toracici. Spesso superato il periodo acuto dell'attacco appendicitico quando la temperatura è tornata o sta tornando alla norma, la leucocitosi diminuita, improvvisamente senza causa apparente è avvertito un dolore ora a carattere puntorio, ora sordo, talvolta abbastanza intenso sin dal suo esordio, talvolta invece mite in un primo tempo ma che poi celermente va accentuandosi, alla base latero-posteriore del torace destro, dolore che si esacerba con gli atti respiratori; il paziente acquista ben presto un aspetto di particolare sofferenza, diviene dispnoico, ha qualche colpo di tosse secca, e spesso anche di singhiozzo; la febbre torna ad elevarsi con brivido di freddo, la leucocitosi aumenta, si inscena una sintomatologia adunque che può facilmente indurre il medico a pensare ad un processo acuto pleuro-polmonale.

In altri casi invece si assiste al progressivo diffondersi dell'infezione dalla regione appendicolare al subfrenio: all'attacco acuto d'appendicite non segue un deciso miglioramento delle condizioni generali, anche se la sintomatologia appendicolare va attenuandosi; la febbre persiste elevata, spesso ad andamento suppurativo, la leucocitosi non diminuisce anzi tende ad aumentare; non si tarda allora a rilevare che lentamente va istituendosi uno stato di difesa e di dolorabilità alla regione del fianco destro e più tardi alla regione lombare omonima. E ciò, come già ho accennato, può avvenire indipendentemente dall'evoluzione clinica dell'attacco appendicitico. Infatti se questo progressivo diffondersi dello stato infiammatorio fu visto in casi in cui si era costituita una raccolta periappendicolare, fu con non minor frequenza constatato allorquando la sintomatologia appendicolare andava risolvendo.

Ad ogni modo, quasi sempre si assiste al rapido costituirsi di voluminosi ascessi, dal pus fetido e spesso anche gassogeni per fermentazione da germi anaerobi: questi ascessi infatti sono sostenuti ordinariamente da germi della flora bacterica intestinale tra cui il bacterium coli assume particolare importanza.

ORIGINE GASTRO-DUODENALE.

Gli ascessi subfrenici d'origine gastro-duodenale sono assai rari e piuttosto consecutivi a perforazione ulcerativa che da cancro o da trauma. Quasi sempre si tratta di ascessi gassosi. A seconda della localizzazione dell'ulcera, della presenza e disposizione di eventuali pseudomembrane precedentemente costituitesi per perigastrite o peripilorite ovvero periduodenite plastica, si presenterà questa o quella varietà di ascesso subfrenico.

Così alla perforazione di un'ulcera gastrica più facilmente potrà seguire un ascesso subfrenico anteriore sinistro od un tipo di ascesso gastro-spleno-diaframmatico, o un ascesso subfrenico posteriore sinistro; più raramente un ascesso subfrenico destro, che, in particolare, seguirà alla perforazione di un'ulcera della piccola curva.

Pure una perforazione ulcerativa della regione piloro-duodenale, come può facilmente desumersi dai suoi rapporti topografici con le loggie subfreniche, potrà eventualmente condurre allo sviluppo di un ascesso subfrenico destro.

Ma i rapporti topografici di queste regioni ci faranno altresì comprendere come per lo più la raccolta purulenta si svilupperà nella loggia sottoepatica; e qui potrà rimanere circoscritta se si saranno costituite salde aderenze tra il bordo anteriore del fegato e la parete addominale; mentre qualora permanga libera comunicazione tra le due loggie sopra- e sottoepatica, il pus potrà invadere lo spazio inter-epato-diaframmatico.

In altri casi potrà costituirsi in un primo tempo una raccolta purulenta nella retro cavità degli epiploon, da qui farsi strada nello spazio sottoepatico e quindi risalire al di sopra della convessità del fegato.

Adunque gli ascessi inter-epato-diaframmatici destri d'origine gastroduodenale oltre ad essere assai rari difficilmente si presenteranno esclusivamente localizzati alla loggia sopraepatica. Affinchè ciò possa avvenire richiedesi che lo spazio sottoepatico sia rimasto obliterato precedentemente alla perforazione ulcerativa da aderenze tra il mesocolon e

la faccia inferiore del fegato e che si siano stabilite delle intime connessioni tra le regioni ulcerative e la loggia inter-epato-diaframmatica, in modo che il materiale che ha esito con la perforazione si trovi direttamente indirizzato allo spazio freno-epatico destro.

L'insorgere degli ascessi d'origine gastroduodenale in genere è acuto perchè con i caratteri di acutezza suole avvenire la perforazione: improvvisamente è avvertito un dolore vivo lacerante all'epigastrio o all'ipocondrio, seguito ben presto da sintomi addominali (nausea, singhiozzo, talvolta vomito, tumefazione dell'addome, polso piccolo e frequente, facies peritoneale). A questa prima fase tumultuosa segue più o meno presto miglioramento delle condizioni generali e locali: la sintomatologia va circoscrivendosi all'epigastrio e all'ipocondrio mentre rapidamente si costituisce l'ascesso.

Non mancano però nella letteratura osservazioni in cui l'inizio fu subdolo, l'evoluzione lenta ed insidiosa con sintomatologia mascherata dai precedenti sintomi ulcerativi, ovvero cancerigni: mentre in altri casi è la sintomatologia di una concomitante perigastrite che maschera l'inizio dell'ascesso.

Origine epato-biliare.

L'insorgenza degli ascessi subfrenici a patogenesi epato-biliare è, in genere, meno tumultuosa, meno brusca che nelle forme precedentemente considerate.

Rari gli ascessi subfrenici da diffusione di un ascesso epatico (amebiasico, cisti di echinococco suppurata, da septicopiemia, da appendicite, ecc.), richiedendosi che esso abbia un'evoluzione rapida in modo che il processo di periepatite concomitante non si faccia così esteso ed intenso da condurre alla obliterazione della loggia inter-epato-diaframmatica, facendo aderire tenacemente il fegato al diaframma.

In tali casi per lo più si tratterà di cisti di echinococco suppurata o di ascesso amebiasico, i quali sogliono svilupparsi alla convessità del fegato; ne seguirà un ascesso frenoepatico profondamente situato ed evolvente in alto verso il torace.

Il pus di questi ascessi non è bilioso; in quelli a patogenesi amebiasica sarà di un particolare color cioccolato; quando si tratti di cisti d'echinococco suppurata, potremo riconoscere nel pus i caratteristici uncini o frammenti di membrana cistica. Dal pus degli ascessi da septicopiemia potremo isolare i germi che sostengono la sepsi; nelle forme da appendicite germi della flora batterica intestinale, ecc. Tuttavia spesso questi ascessi freno-epatici potranno risultare sterili come suol avvenire per gli ascessi del fegato.

Più frequenti possono considerarsi gli ascessi subfrenici riferibili ad infezione delle vie biliari, calcolose o no.

La loro patogenesi può svolgersi diversamente a seconda dei casi, ma, con Piquand, possiamo prendere in considerazione essenzialmente due modi di propagazione dell'infezione al subfrenio e cioè: 1) per rottura delle vie biliari esterne; 2) per migrazione degli agenti infettivi attraverso le pareti delle vie biliari, migrazione che sarà favorita dalle alterazioni anatomiche subite dalle pareti stesse per il processo flogistico. I germi potranno poi risalire al subfreno per via linfatica o lungo il legamento sospensore od anche la loro migrazione potrà rimanere favorita da aderenze peritoneali preformatesi per periangiocolicistite.

Quando avvenga la rottura delle vie biliari esterne essendo queste soprattutto in rapporto con la loggia sottoepatica si svilupperà qui in un primo tempo la raccolta purulenta, la quale successivamente tenderà ad invadere lo spazio sopraepatico, sempre qualora che delle aderenze tra il fegato e la parete non siano riuscite ad isolare del tutto l'una dall'altra loggia.

Nel caso invece che la propagazione dell'infezione avvenga attraverso le vie biliari senza perforazione di esse, il più sovente si formerà un primitivo ascesso della loggia frenoepatica destra.

Devesi ammettere pure che l'angiocolite suppurativa intraepatica può eventualmente condurre allo sviluppo di un ascesso subfrenico, ma in questo caso con l'intermediaria formazione di ascessi del fegato.

Questi ascessi delle vie biliari il più sovente hanno un'evoluzione subdola: sono ascessi biliosi, il pus è fetido, talvolta sono anche gassosi. La loro flora batterica può esser diversa potendosi ritrovare il batterium coli, bacilli del gruppo del tifo, streptococchi, ecc., varia associazione di questi germi.

*
* *

Già ho accennato come l'inizio degli ascessi subfrenici possa presentarsi in modo assai diverso; e cioè è da mettersi in relazione non solo con la diversa etio-patogenesi, ma anche con le particolari circostanze in cui avrà avuto la sua evoluzione la malattia causale. Così vedemmo come a volte gli ascessi subfrenici abbiano un esordio brusco con sindrome prevalentemente toracica, pleuro-polmonare, oppure prevalentemente addominale; in altri casi invece l'inizio è subacuto, in altri ancora subdolo.

L'evoluzione dell'ascesso subfrenico difficilmente è lenta, per lo più è rapida e specie quando si tratti di raccolte piogassose.

Quadri clinici ancor più diversi tra loro potranno presentarsi ad ascesso costituito: la loggia inter-epato-diaframmatica è ampia ed in avanti è in diretta comunicazione, come fu già ricordato, con la grande cavità peritoneale da cui molto incompletamente può separarla il colon traverso con il suo meso; così si comprende come affinchè il pus possa rimanere circoscritto alla loggia, occorre che delle salde aderenze riescano ad isolarla dalla cavità peritoneale.

La sede di queste aderenze potrà esser diversa, ora fisseranno al diaframma il fegato al suo bordo anteriore o più in alto alla sua superficie convessa: altra volta saranno situate più in basso tra il colon trasverso e la parete addominale; col variare della sede di queste aderenze varierà pure la esatta topografia dell'ascesso e di conseguenza la relativa sintomatologia.

Nel primo caso le aderenze ostacoleranno l'abbassarsi del fegato, per cui l'ascesso sviluppandosi eserciterà particolare pressione sul diaframma spingendolo verso l'alto, nel secondo caso la raccolta spingerà il fegato in basso ed in dietro: minor pressione eserciterà verso l'alto sul diaframma e l'ascesso verrà a contatto con la parete addominale anteriore. Nell'un caso prevarranno i sintomi di una suppurazione toracica, nell'altro la sintomatologia sarà nettamente addominale. In altri casi si tratterà di più voluminosi ascessi occupanti interamente la loggia inter-epato-diaframmatica, i quali eserciteranno forte pressione sul diaframma e sul fegato il quale sarà ad un tempo sospinto pure in avanti ed a sinistra.

Tre principali tipi clinici di ascesso subfrenico destro dovranno essere adunque distinti, e qui separatamente trattati per una sintomatologia loro propria:

1) ascessi sottodiaframmatici a prevalente sviluppo anteriore;
2) ascessi sottodiaframmatici a prevalente sviluppo posteriore;
3) grandi ascessi occupanti tutta la loggia inter-epato-diaframmatica.

Ben si comprende come la sintomatologia di questi ascessi varierà a seconda del loro volume ed essenzialmente a seconda che siano costituiti da solo pus o da pus e gas.

1) Ascessi sottodiaframmatici destri a prevalente sviluppo anteriore (il più sovente da perforazione gastroduodenale od epatobiliare).

Potrà trattarsi di un ascesso a sviluppo antero-inferiore oppure antero-superiore.

Nel tipo antero-inferiore la raccolta è ben accessibile all'esplorazione clinica, e predominano i segni fisici addominali. All'ispezione l'attenzione del medico sarà facilmente attratta da una tumefazione della regione sopraombelicale dell'addome, a sede particolarmente epigastrica ed ipocondriaca destra; la base dell'emitorace si presenterà slargata.

Modica la dispnea, respiro costale superiore; e si renderà apprezzabile una differenza d'escursione respiratoria tra l'una e l'altra base del torace, risultando diminuita a destra.

Spesso sarà presente il singhiozzo e il vomito.

La cute delle regioni interessate potrà presentarsi succulenta od edematosa.

Dolore spontaneo diffuso tra l'epigastrio e l'ipocondrio esacerbantesi con gli atti respiratori profondi.

La palpazione dell'addome metterà in evidenza un netto contrasto tra la trattabilità e l'indolenza dei quadranti inferiori e di gran parte del quadrante superiore sinistro rispetto alla resistenza, alla tensione, alla dolorabilità offerta dal quadrante superiore destro e dalla parte interna del quadrante superiore sinistro. La palpazione superficiale, completata con la palpazione bimanuale farà ancor meglio conoscere la tumefazione addominale offrendoci interessanti dati sulla sua superficialità, sulla sua deli-

mitazione laterale ed inferiore sui suoi rapporti con i visceri endo-addominali ed in particolare con il fegato che potremo riconoscere abbassato e spinto indietro.

Alla percussione nel caso che si tratti di un ascesso esclusivamente purulento troveremo che alla tumefazione ascessuale corrisponde un'ottusità assoluta che risale più o meno in alto nella gabbia toracica, fino a raggiungere talvolta il quarto spazio intercostale: il limite superiore di questa zona ottusa è ben netto a configurazione convessa, mentre il limite inferiore difficilmente è ben delimitabile confondendosi con l'ottusità epatica. Subito oltre il limite superiore d'ottusità esisterà risonanza polmonare.

All'ascoltazione nella sopra e sottoclaveare murmure vescicolare che cessa a livello della linea d'ottusità rispettivamente della zona timpanica.

Quando si tratti di una raccolta subfrenica antero-superiore circoscritta all'ipocondrio destro dietro la gabbia toracica al di sopra del fegato non noteremo una vera bozza ascessuale al quadrante superiore dell'addome che tuttavia si presenterà più o meno espanso per un maggiore o minore spostamento del fegato in basso fino a raggiungere talvolta l'ombelicale trasversa.

Predominano qui i sintomi toracici e diaframmatici: dispnea con respiro superficiale, costale superiore, l'emitorace destro respira limitatamente e si presenta slargato alla base; tosse secca, qualche colpo di singhiozzo, talvolta vomito. La pressione negli ultimi spazi intercostali di destra anteriormente riesce molto dolorosa, vivo pure è il dolore spontaneo, esacerbantesi con gli atti respiratori alla base del torace destro, spesso a diffusione posteriore talvolta anche a diffusione alla spalla ed alla regione scapolare. Particolarmente intenso è il dolore ai punti frenici diaframmatico e cervicale. Dolorosa la spinta in alto del fegato; e vivo dolore suscita pure un tentativo di dolce compressione della base dell'emitorace.

Potrà notarsi anche qui edema o succulenza della cute della regione ipocondriaca.

La percussione toracica anteriormente a destra farà registrare un'ottusità assoluta che confondendosi in basso con l'ottusità epatica può risalire in alto fino anche alla terza costa; anche qui il limite superiore è netto, convesso ed al di sopra di esso esiste risonanza polmonare: netta è pure la delimitazione laterale della zona d'ottusità.

Quando invece l'ascesso sia piogassoso avremo il caratteristico reperto del piopneumotorace-subfrenico di Leyden, cioè netto timpanismo su quasi tutta l'area ascessuale, che invade e sostituisce l'ottusità epatica; superiormente il limite di questa zona timpanica è netto a configurazione convessa, a concavità inferiore, inferiormente è delimitato da ottusità assoluta: l'area di timpanismo si modifica con i cambiamenti di posizione dell'ammalato, così facendo passare il paz. dalla posizione coricata alla eretta, diminuisce di ampiezza in quanto la parte inferiore viene sostituita da ottusità assoluta per il pus che è andato raccogliendosi nella parte più declive della sacca ascessuale, e questa ottusità acquisterà sempre più di superficie a spese del timpanismo quanto più faremo inclinare in avanti l'ammalato.

In questa prima varietà di ascessi subfrenici la sintomatologia alla base posteriore destra del torace sarà muta e comunque mite, del tutto in sott'ordine alla sintomatologia anteriore.

2) Ascessi sottodiaframmatici destri a sviluppo posteriore. (Il più sovente a patogenesi appendicolare).

Sono ascessi che simulano facilmente una pleurite; i segni fisici addominali sono frusti, predominano i toracici.

Aderenze preformate situate tra la cupola diaframmatica ed un determinato punto della superficie convessa del fegato ostacolano l'invasione del pus alla parte anteriore della loggia: l'ascesso sviluppandosi eserciterà la massima compressione verso l'alto sul fegato che sarà non tanto abbassato quanto sospinto in avanti.

Vi sarà dispnea, respiro superficiale, costale superiore e si renderà facilmente palese una differenza di mobilità respiratoria dei due emitoraci, con particolare immobilità della parte inferiore dell'emitorace destro.

Dolore su tutta la base del torace destro ma con massimo riferimento posteriormente tra la regione lombare e la sottoscapolare, dolore che si acuisce con gli atti respiratori. Tosse secca, più o meno stizzosa; spesso qualche colpo di singhiozzo.

All'ispezione, nel decubito supino potrà già rilevarsi una maggiore espansione dell'ipocondrio destro ed anche di gran parte del quadrante superiore destro dell'addome,

che offrirà aumento di resistenza alla palpazione: rilievi quest'ultimi riferibili allo spostamento del fegato che abbiamo detto trovasi sospinto in avanti e più o meno debordante dall'arco. Il fegato non apparirà dolente alla palpazione, ma se tenteremo di riportarlo in alto provocheremo vivo dolore alla base del torace.

Pressochè negativo rimarrà il più delle volte il reperto fisico delle regioni anteriori dell'apparato respiratorio che potrà solo far registrare di particolare una immobilità diaframmatica destra.

Esaminando il paziente in posizione eretta colpirà subito una particolare rigidità del tronco: la regione lombare e la base del torace destro si presenteranno tumide, slargate, con spazi intercostali pianeggianti, distesi.

Ancor più evidente si renderà la minor mobilità respiratoria dell'emitorace destro. La cute di queste regioni potrà presentarsi succulenta o veramente edematosa. Vivo dolore vi risveglierà la pressione.

Il fremito vocale tattile assente nella parte più bassa dell'emitorace.

Alla percussione: ottusità assoluta nella sottoscapolare, che si eleva più o meno in alto, fin talvolta a raggiungere l'apice della scapola, e che si estende a gran parte della regione laterale del torace ed in basso alla regione lombare. Il limite laterale superiore di questa zona ottusa sarà netto, superiormente avrà una configurazione convessa a concavità inferiore, ed al di sopra di esso troveremo la sonorità polmonare.

In questa zona ottusa silenzio respiratario; mentre alla parte superiore del torace si ascolta murmure vescicolare; tuttavia in prossimità del limite di ottusità talvolta potrà ascoltarsi un respiro soffiante od un netto soffio bronchiale, con crepitii, ecc., riferibili a gravi fenomeni compressivi, ed all'esistenza di una pleurite secca sintomatica. Ben si comprende come quando sia concomitante un versamento pleurico il limite superiore d'ottusità non sarà netto nè segnato da una linea avente la ricordata caratteristica disposizione convessa a concavità inferiore.

Nel caso in cui l'ascesso sia pio-gassoso non troveremo il suddetto reperto obiettivo ma quella del pio-pneumotorace subfrenico di Leyden.

3) Ascessi occupanti tutta la loggia inter-epato-diaframmatica destra.

Sono queste delle voluminose raccolte purulente o piogassose che causano ad un tempo forte innalzamento del diaframma e spostamento del fegato in basso, in avanti ed a sinistra.

Sono quasi sempre di origine appendicitica.

Clinicamente si caratterizzano per tumefazione del quadrante superiore destro dell'addome concomitante ad un'espansione globosa di tutta la base toracica, sia anteriormente che posteriormente.

Dispnea, respiro costale superiore, superficiale, con ben manifesta diminuzione d'ampiezza dei movimenti respiratori a destra superiormente, ed immobilità della base; tosse secca; spesso singhiozzo. Dolore spontaneo toracico, ovvero toracoaddominale, sempre molto intenso, irradiantesi a cintura dalla base del torace posteriore all'ipocondrio e facilmente esacerbantesi con gli atti respiratori.

Edema o succulenza della cute dell'ipocondrio e più ancora della regione lombare e sottoscapolare.

Su tutta la superficie dell'ipocondrio destro, la palpazione, sia pure superficiale, risveglierà il dolore che sarà particolarmente vivo al punto diaframmatico di Gueneau de Mussy, e pure doloroso sarà il punto frenico superiore.

Alla percussione del torace anteriormente a destra, nel caso di raccolte esclusivamente purulente, avremo che la risonanza polmonare è sostituita a partire dal terzo o quarto spazio intercostale da ottusità assoluta che in basso si continua con l'ottusità epatica. Il passaggio dalla risonanza polmonare all'ottusità è netto, disegna una linea leggermente convessa. Sulla zona d'ottusità non si hanno vibrazioni toraciche ed all'ascoltazione silenzio respiratorio.

L'addome pianeggiante trattabile nella metà sottoombelicale (se non permanga una sintomatologia appendicitica) espanso nella metà superiore, specie al quadrante di destra; facilmente sarà riconosciuto il fegato sospinto in avanti più o meno abbassato il cui bordo inferiore potrà raggiungere l'ombelicale trasversa, spostato a sinistra tanto da oltrepassare il prolungamento dell'emiclaveare. Se si cerca di riportare il fegato in alto o si tenta di comprimere sia pure con lieve pressione la base dell'emitorace destro si suscita dolore veramente spasimante alla base dell'emitorace stesso.

Alla ispezione delle regioni posteriori si renderà ancor più evidente una minor mobilità respiratoria del torace di destra, una maggiore espansione delle regioni sottoscapolari, sottoascellare e lombare, le quali formeranno un'insieme uniformemente globoso. La pressione facilmente risveglia vivo dolore. Il tronco è rigido.

Il fremito vocale tattile non si trasmette nella parte inferiore dell'emitorace e all'assenza delle vibrazioni toraciche corrisponderà un'ottusità assoluta con forte aumento di resistenza: questa zona potrà occupare tutta la sottoscapolare o risalire anche più in alto a seconda dei casi. Il passaggio tra la risonanza polmonare e l'ottusità è netto, sempre bene inteso che non coesista una pleurite reattiva. D'altra parte noteremo che l'ottusità si estende pure in basso alla regione lombare.

Nelle regioni superiori a risonanza polmonare è presente il murmure vescicolare; silenzio respiratorio nella zona ottusa; spesso però al limite di queste due zone a diversa sonorità potremo ascoltare modificazione del murmure come fu detto altrove.

Passando all'esame del cuore lo troveremo leggermente spostato a sinistra, rispetto ai gravi fenomeni respiratori compressivi ed al forte abbassamento del fegato.

Quando la raccolta sia pio-gassosa avremo altro reperto semeiologico, e cioè il classico quadro del pio-pneumo-torace-subfrenico di Leyden, che torno a ricordare esser caratterizzato dalla successione di 3 zone a diversa sonorità e cioè risuonanza polmonare superiormente, quindi suono timpanico ed al di sotto ottusità assoluta, zone che troveremo a netta delimitazione tra loro; l'area timpanica si modifica di ampiezza con il cambiare di posizione dell'ammalato; ed in particolare va ricordato che nel decubito orizzontale il timpanismo può estendersi in casi avanzati dal 3ª spazio intercostale fino all'arco costale venendo così a sostituire completamente l'ottusità assoluta riferibile al pus ascessuale ed al fegato.

Potrà provocarsi il fenomeno della succussione ippocratica.

Tutti gli ascessi subfrenici qualunque ne sia il tipo sono accompagnati da uno stesso ordine di sintomi generali, sempre particolarmente gravi e che sono l'esponente di un processo suppurativo profondo e cioè: febbre il più delle volte elevata, a tipo suppurativo ma talora solo lieve movimento febbrile, aspetto dell'ammalato sofferente con facies suppurativa; rapido decadimento delle forze, dimagramento per cui ben presto il paziente assume un aspetto cachettico.

L'esame morfologico del sangue metterà in evidenza un certo grado di anemia secondaria ed in particolare una leucocitosi con forte prevalenza dei granulociti.

*
* *

Adunque possiamo dire in tesi generale che gli ascessi subfrenici sono caratterizzati clinicamente da una combinazione di sintomi addominali, toracici, diaframmatici, variamente combinati tra loro, e più o meno marcati a seconda della esatta topografia e volume dell'ascesso, e più ancora a seconda che si tratti di un ascesso esclusivamente purulento o pio-gassoso.

L'esame dell'ammalato dovrà esser fatto successivamente nella posizione coricata ed eretta.

All'ispezione sarà notata una tumefazione della metà superiore dell'addome ed in particolare dell'ipocondrio destro; svasamento della base del torace con spazi intercostali dilatati e pianeggianti. Deve esser visto pure se esista tumefazione della regione lombare corrispondente. La parete costo-muscolare a destra offrirà una particolare resistenza e colpirà il contrasto tra la resistenza offerta dalla metà superiore dell'addome (in particolare del quadrante superiore destro) con la trattabilità della metà inferiore; ed al tempo stesso sarà notata una più o meno marcata differenza di escursione respiratoria dei due emitoraci in quanto la metà destra respira male per immobilità delle regioni costali interiori.

Vi sarà dispnea più o meno accentuata con respiro costale superiore, tosse, spesso singhiozzo.

Spesso edema collaterale.

Dolore spontaneo a sede ipocondriaca, ovvero esteso a tutta la base del torace destro, dolore esacerbantesi con gli atti respiratori e spesso avente irradiazioni al plesso cervicale ed alla regione scapolare; la palpazione sia pure superficiale delle regioni interessate facilmente acuirà il dolore e particolarmente doloroso riuscirà un tentativo di

compressione dell'arco costale (Zagari) e la palpazione potrà esser completata con la ricerca dei caratteristici punti dolorosi diaframmatici e frenici: bottone diaframmatico anteriore di Gueneau de Mussy (è un punto che si trova all'incrocio dell'orizzontale tirata lungo il margine inferiore della 10ª costola con la parasternale); bottone diaframmatico posteriore (si trova in vicinanza della colonna vertebrale nell'ultimo spazio intercostale); punto frenico superiore (fra i due capi dello sterno-cleido mastoideo) ed anche il punto di Jousset (regione media del corpo dello sterno), ecc.

Particolare importanza avranno tuttavia i segni fisici percussori e stetoscopici del torace i quali varranno a farci differenziare una raccolta subfrenica da una pleurite: infatti da quanto siamo venuti esponendo apparirà evidente come un ascesso subfrenico non gassoso simuli una pleurite, e gli ascessi gassosi simulino un pio-pneumotorace.

Sintomo importante sarà il reperto alla percussione di risonanza polmonare alle regioni superiori bruscamente sostituita da ottusità assoluta che occupa la porzione inferiore del normale ambito di risonanza polmonare e che anteriormente si confonde in basso con l'area d'ottusità epatica e posteriormente si estende alla regione lombare: il limite tra il suono polmonare e l'ottusità è netto e segnato da una linea convessa, a concavità inferiore, a meno che non sia presente un essudato pleurico sintomatico nel qual caso il passaggio tra il suono polmonare e l'ottusità assoluta non sarà netto ma avverrà per gradi.

Nel caso invece di una raccolta pio-gassosa troveremo la caratteristica successione di tre zone a diversa sonorità alla percussione: risuonanza polmonare superiormente: quindi suono timpanico, e poscia suono ottuso; od anche suono polmonare normale superiormente, poscia una zona d'ottusità dovuta ad un essudato pleurico sieroso reattivo, poi un suono timpanico corrispondente alla bolla gassosa ed al di sotto ottusità assoluta.

Il murmure vescicolare termina al limite superiore dell'ottusità, ovvero del timpanismo per aversi silenzio respiratorio.

Ciò nelle linee sintomatologiche le più schematiche, in primo luogo perchè la compressione esercitata dall'ascesso sul polmone può essere così forte ed estesa da indurre delle modificazioni del murmure vescicolare fino all'abolizione di esso e sostituzione da respiro bronchiale, subito al di sopra dell'ottusità assoluta; altra volta potranno avvertirsi a questa altezza dei rumori pleurici per pleurite fibrinosa reattiva, od anche dei rantoli la cui genesi credo riferibile alla trasudazione di una certa quantità di liquido entro i bronchioli e gli alveoli per cattive condizioni circolatorie similmente a quanto devesi ammettere per simili fenomeni acustici presenti in altri determinati casi di atelettasia polmonare.

In particolare nel caso di un ascesso pio-gassoso, i suddetti rantoli possono udirsi a carattere gorgogliante agendo per essi da cassa di risonanza la sottostante bolla gassosa subfrenica.

Quando un ascesso subfrenico esclusivamente purulento sia accompagnato da pleurite reattiva sierofibrinosa potrà aversi che i sintomi percussori e stetoscopici ad essa relativi, rendano mal precisabili i sintomi propri alla raccolta purulenta subfrenica. In tali circostanze, per una giusta diagnosi dovremo valutare e prendere in particolare considerazione il rapporto esistente tra lo spostamento del mediastino e quello del fegato, ricordando che nel caso di una raccolta subfrenica esisterà il contrasto tra un lieve spostamento dell'area cardiaca rispetto a un grande spostamento del fegato il quale non sarà esclusivamente spostato in basso, come nel caso di una raccolta esclusivamente pleurica, ma oltre che spostato in basso sarà pure sospinto indietro od in avanti ed a sinistra a seconda dei casi come fu già detto.

Litten propose molti anni indietro (1892) di ricorrere alla ricerca del fenomeno diaframmatico da lui stesso messo in evidenza per differenziare una raccolta endopleurica da un ascesso subfrenico: il fenomeno dell'elevarsi del diaframma durante l'espirazione e dell'abbassarsi durante inspirazione non si modificherebbe nel caso di una raccolta subfrenica; ma tale criterio diagnostico risultò di scarsissima importanza perchè quasi costantemente pure nell'ascesso subfrenico la mobilità diaframmatica rimane compromessa sia perchè quasi sempre si accompagna un essudato pleurico, sia per la tensione ed il volume dell'ascesso subfrenico stesso. Per la stessa ragione quasi sempre non potremo trarre un dato diagnostico differenziale dalla ricerca alla percussione del torace della mobilità diaframmatica.

L'Ascesso subfrenico destro richiederà inoltre una diagnosi differenziale con l'ascesso epatico, col cancro, con la ciste d'echinococco, ecc.

Un ascesso subfrenico ad evoluzione lenta, subdola con modico movimento febbrile, ma sufficiente a provocare un rapido decadimento delle condizioni generali del paziente, potrebbe essere scambiato con una forma cancerigna del fegato.

Non serie difficoltà ordinariamente esisteranno per il diagnostico differenziale con la ciste d'echinococco della faccia conversa del fegato; in favore di questa starà il riscontro dell'assenza della febbre, del relativo buono stato delle condizioni generali del paziente, dell'eosinofilia, della positività dell'intradermoreazione del Casoni, ecc.

Assai più delicato riuscirà il diagnostico differenziale con la ciste d'echinococco suppurata, con l'ascesso epatico della faccia conversa del fegato, che potranno simulare perfettamente un ascesso subfrenico profondamente situato. Il reperto fisico in taluni particolari casi poco potrà dirci, ed allora i dati più probativi saranno da attendere dalla valutazione del complesso degli elementi diagnostici emersi dall'anamnesi, dall'evoluzione del quadro morboso, dalla ricerca della sede del dolore e suoi relativi caratteri, dall'esame della regione lombare, dell'addome, qui in particolare allo scopo di conoscere se sia in atto o da poco superata un'affezione di organi addominali a cui riferire l'origine dell'ascesso subfrenico ovvero dell'ascesso epatico, ecc.

Più attendibili criteri diagnostici potremmo avere dalla puntura esplorativa, non solo per conoscere se una raccolta sia intra od estra epatica, in questo caso desumendolo dai caratteri del liquido, ma essenzialmente se la raccolta sia sopra o sotto diaframmatica ricercando alcune particolarità del getto del pus dall'ago esplorativo, aumenta di pressione nella inspirazione, e diminuisce nella espirazione, ed i movimenti impressi all'ago stesso dagli atti respiratori, provocati dall'abbassarsi del diaframma nella inspirazione con conseguente compressione dell'ascesso sottostante: rilievi diagnostici conosciuti col nome di segno di Jaffé, di segno di Pfühl, segno di Frübringer.

Ma è raccomandabile che la puntura esplorativa venga eseguita soltanto quando tutto sia già predisposto per l'intervento chirurgico, e da persona bene esperta affinchè essa invece di darci una delucidazione diagnostica, non ci faccia deviare dalla giusta diagnosi.

Oggidì abbiamo nella radiologia un importante ausilio diagnostico per gli ascessi sviluppatisi tra il fegato ed il diaframma.

Un reperto quanto mai caratteristico offrirà allo schermo l'ascesso subfrenico piogassoso — il cosidetto piopneumotoracesubfrenico. L'esame radioscopico fatto in posizione eretta del tronco ci mostrerà l'emidiaframma immobilizzato ed innalzato nella cavità toracica a forte convessità superiore; al di sotto della cupola diaframmatica la bolla gassosa alla cui base il piano orizzontale della raccolta purulenta che si sposterà con i cambiamenti di posizione e presenterà movimenti ad onda imprimendo al malato dei bruschi movimenti laterali; il polmone si troverà sospinto in alto; lieve lo spostamento del mediastino a sinistra rispetto al forte innalzamento dell'emidiaframma destro; quando sia concomitante una pleurite osserveremo al di sopra della cupola diaframmatica la relativa opacità.

Nel piopneumotorace vero invece troveremo l'emidiaframma appiattito al di sopra di esso l'opacità del liquido endopleurico e più in alto ancora la bolla gassosa: il polmone retratto verso l'ilo, forte lo spostamento a sinistra del mediastino.

Quando l'ascesso subfrenico è unicamente purulento la sua opacità si confonderà completamente con l'opacità epatica; noteremo sì il diaframma immobilizzato ed innalzato a forma regolarmente emisferica ma riuscirà impossibile o per lo meno molto incerto il riconoscere se la raccolta sia sopra- o intraepatica, meno che non si voglia ricorrere all'espediente diagnostico di Chassard e Morenas i quali proposero di trasformare questi ascessi in gassosi evacuando dal pus ed insufflando aria. Quando esisterà un versamento pleurico sintomatico questo potrà essere riconoscibile perchè di un'opacità meno intensa di quella offerta dal pus ascessuale.

La diagnosi di questi ascessi subfrenici, dato che possono assumere aspetti clinici i più diversi, indubbiamente può presentare serie difficoltà, specie se non si tengano ben presenti i necessari accorgimenti diagnostici, se non si valutino esattamente i dati anamnestici e quelli emersi da un minuto, scrupoloso esame semeiotico dell'ammalato. Ciò nonostante possono capitare dei casi che pure il chimico più esercitato non riesca all'esame clinico-semeiotico dell'ammalato a ben individualizzare la raccolta purulenta profondamente situata; e particolarmente per questi casi sarà preziosa l'indagine radiologica, che per altro oggi non dovrebbe esser mai tralasciata: se per l'un caso servirà di conferma alla diagnosi clinica, nell'altro sarà il miglior sussidio per

un esatto diagnostico. E l'esito favorevole o meno di queste forme morbose dipende precisamente in gran parte da una diagnosi giusta fatta sollecitamente.

Un ascesso subfrenico non diagnosticato o tardivamente riconosciuto in tutti i casi riuscirà letale per le irreparabili complicanze alle quali può condurre: setticemia, perforazione del diaframma con irruzione del pus nella cavità pleurica, e se questa si trova obliterata da aderenze l'ascesso si aprirà nel polmone e si svuoterà all'esterno con vomica; in casi estremamente rari l'ascesso si aprirà all'esterno attraverso i tegumenti o nella grande cavità peritoneale o nello stomaco od intestino.

L'unica terapia efficace, risolutiva è rappresentata dall'intervento chirurgico, il quale riuscirà tanto più facilmente a scongiurare ogni pericolo per l'esistenza dell'ammalato quanto più sollecitamente sarà attuata; al medico adunque spetta il grave compito di formulare una sollecita esatta diagnosi e di consigliare un pronto intervento chirurgico. Ad ogni modo la prognosi dovrà essere in ogni caso riservata; la mortalità nelle più recenti statistiche resta ancora al 20 %.

BIBLIOGRAFIA.

Aievoli. Rif. Med., n. 27, p. 637, 1923.
Alberti. La Radiologia Medica, p. 161, 1926.
Aschner. New York Med. Journ., 1923.
Chassard e Morenas. Journ. Elect. de rad., n. 3, 1920.
Clerici Bagozzi. *Empiema subfrenico*. Editore Vallardi, 1912.
Colaneri. Journ. de Elect. de rad., 1919.
Cordero. La Clinica Chirurgica, 1907.
Fasano. Gaz. osp. e Cliniche, n. 91, p. 943, 1913.
Finsterer. Wiener Med. Woch., n. 7, 1922.
Francini. *L'Appendicite*, 1910. Tip. S. Bernardino, Siena.
Giugni e Poggi. Giorn. Clin. Med., f. 2, 1928.
Haberland. Archiv. f. Klin. Chir., 1923
Lemperiérè. Thèse de Paris, 1924.
Lotsch. Klin. Woch., n. 44, 1924.
Martin. Thèse de Paris, 1892.
Martinet. Ibid., 1888.
Massari. Wien. Med. Woch., 1921.
Nather. Arch. f. Klin. Chir., n. 122, p. 24, 1922.
Pisano. Policlinico, Sez. Chir., n. 2-3, 1923.
Sänger. Arch. f. Heilkunde, 1878.
Spire. Thèse de Nancy, 1902.
Vegni. Riv. Clin. Medica, n. 4-5, 1927.
Von Haberer. Deut. Zeit. f. Chir., 1922.
Whipple. Americ. Journ. of Surgery, 1926.

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. Ascoli †, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Settembre 1931 - IX Num. 9

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI †
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Padova.
Direttore: Prof. Cesare Frugoni.

Ricerche chimiche sull'edema polmonare acuto umano e sperimentale (1)

Dott. Guido Melli, aiuto e docente - Dott. Manlio Pisa, medico interno.

Le diverse dottrine e gli studi che tendono a spiegare la genesi dell'edema, fondamentalmente tutti riposano sulla base di dosaggi chimici relativi al siero, al tessuto edematizzato, al liquido stravasato. Al dosaggio delle albumine, allo studio del rapporto albumina/globulina, ecc., dobbiamo le recenti nozioni sulla pressione oncotica e sugli edemi ipo-oncotici. Alle determinazioni dei componenti minerali sono da ascriversi i concetti, già da qualche decennio sostenuti, sul valore edematigeno dei cloruri; più recentemente poi, sempre sulla scorta di analisi chimiche si volle attribuire viceversa maggior valore al sodio ed infine oggi si tende ad ammettere una globale alterazione dell'equilibrio elettrolitico del sangue. Ancora è alla nozione di alterazioni del contenuto lipoideo che sono da ascriversi le dottrine che a queste sostanze fanno capo. L'esemplificazione potrebbe continuare. Ma mentre queste ricerche, base a ogni teoria, sono state oggetto di larghe, accurate, complete indagini, per quanto riguarda pressochè ogni genere di edema, nell'edema polmonare acuto (e così in qualche altra forma morbosa relativamente rara) tali dati sono pressocchè mancanti. Ciò per il caso dell'edema polmonare acuto non può a meno di alquanto stupire specie se si tiene conto che nella

(1) A Melli spetta l'idea e la direzione del lavoro, nonchè l'estensione della presente nota. A Pisa spetta l'esecuzione della maggior parte delle ricerche.
I principali risultati delle presenti ricerche furono esposti in sintesi nella relazione sull'e. p. a. al XXXVI Congresso di Medicina Interna.

nenq e Enselme, Lesieur, Hoesslin). In data relativamente più recente Loeb. Atchley e Palmer trovarono cloruri nel liquido di edema in quantità leggermente inferiore che nel sangue. Nessuna notizia abbiamo relativamente agli altri elettroliti.

Nessuna indagine d'insieme fino alla recente di Gounnar Blix che accuratamente studiò albumine, globuline, proteine totali, residuo solido, ceneri, ecc., dell'espettorato in un caso di e. p. a. e le medesime ricerche potè ripetere tre volte in tre successivi accessi del medesimo soggetto. I principali dati suoi sono riuniti nella seguente tabella:

TABELLA I.

	1°	2°	3°
Peso specifico	1,010	1,011	1,012
△ crioscopico	— 0,53	—	—
Acqua %	96,81	96,50	96,06
Residuo solido %	3,19	3,50	3,94
Ceneri %	0,65	0,70	0,73
Proteine totali %	2,35	2,40	2,85
Globulina %	0,30	0,32	0,26
Albumina %	2,05	2,08	2,51

Altre ricerche sull'espettorato dell'e. p. a. a nostra nozione non esistono. Per quanto riguarda eventuali alterazioni plasmatiche in corso di accesso possiamo essere brevi dacchè si può affermare che malgrado le numerose illazioni sulla base già esposta, constatazioni dirette mancano totalmente. Solo recentissimamente l'uno di noi (Pisa) valendosi in gran parte del medesimo materiale di ricerca su cui oggi riferiamo, studiò in alcuni casi di e. p. a. il contenuto in cloruri, la riserva alcalina e la conduttività elettrica del siero. Le cifre dei cloruri risultavano a Pisa perfettamente normali, la riserva alcalina dimostrò una certa tendenza all'abbassamento, non tuttavia molto spiccata e comunque per nulla caratteristica; nulla di caratteristico dimostrò pure la conduttività elettrica, assai irregolarmente oscillante da caso a caso, e nessun dato di particolare interesse emerse dallo studio della dissociazione elettrolitica calcolata sulla scorta dei dati ora esposti.

Fin qui l'edema polmonare umano. Dobbiamo però ancora ricordare un gruppo di accurate ricerche dovute a Mayer e Morel in casi di edemi polmonari sperimentali da diversi gas tossici. Questi AA. partono dal presupposto che l'edema così provocato sia esattamente sovrapponibile all'edema polmonare acuto umano e, notate le difficoltà di procurarsi il materiale di indagine, ricorsero alla più semplice tecnica sperimentale. I risultati principali di questi autori sono riuniti nella seguente tabella:

TABELLA II.

Acqua	92 %
Albumine totali	gr. 54 ‰
△ Crioscopico	0,60
Cloro (in NaCl)	gr. 6,50 ‰
Fosforo totale	» 0,17-0,88 ‰
Fosfato lipoidico	» 0,050-0,214 ‰
Urea (in N)	» 0,150-0,327 ‰
Ammoniaca (in N)	» 0,016 ‰
Glucosio	» 1,23 ‰
Acidi grassi	» 1,92-3,95 ‰

genesi di questa forma morbosa si dà come pacifico che un'importanza notevole debbano avere per l'appunto alterate condizioni di crasi umorale e tissulare. Ma questa affermazione mentre riposa sulla constatazione, indubbiamente vera, che gran numero di casi di e.p.a. insorgono in nefropatici e pertanto si ritengono alla nefropatia condizionati, dell'affermazione stessa manca ogni prova diretta, e si può, d'altra parte, troppo facilmente obbiettare, che casi di edema p. a. indistinguibili dagli altri possono insorgere a reni perfettamente integri, al seguito di lesioni di altro tipo (lesioni aortiche, trombosi coronarica, ecc.). D'altra parte non è nemmeno fuor di luogo osservare che se è vero che l'e. p. a. insorge nella stragrande maggioranza dei casi, in soggetti a reni lesi, è anche vero che quasi senza eccezione si tratta di soggetti nefropatici sì, ma non altrove edematosi; i soggetti che andranno incontro ad e. p. a. sono quasi senza eccezione nefritici del tipo azotemico, sclerotici renali, non nefritici del tipo idropigeno, non cloruremici, non nefrotici, non comunque edematosi; anzi, tra edemi generali ed e. p. a. sembra esistere una specie di antagonismo: di fronte ad un nefritico in anasarca si può, con quasi sicurezza, preconizzarlo indenne dalla gravissima evenienza dell'e. p. a., dalla quale invece sappiamo seriamente minacciati i nefritici asciutti.

Comunque, quanto sappiamo fino ad oggi sul chimismo di questi soggetti, si troverà brevemente riassunto nelle righe seguenti.

Nulla assolutamente ci è noto relativamente alla composizione chimica del polmone in edema acuto.

Relativamente all'espettorato sappiamo che il suo peso specifico oscilla tra 1016 (Waldvogel) e 1029 (Wasmut). Il Δ crioscopico cade tra — 0,706 (Dujardin-Beaumetz) e — 0.530 (Kowacs). L'albumina totale è la sostanza più frequentemente dosata nell'escreato dell'e. p. a., ma è anche assai probabile che molte delle cifre riferite, e specie le più vecchie, siano infirmate nella loro attendibilità dal contemporaneo involontario dosaggio della mucina. Comunque, per Starkow il contenuto albuminico varia da 2,94 a 3,33 %; per Kowacs e Wasmut (in casi per altro di edemi consecutivi a toracentesi) le cifre sono rispettivamente di gr. 5,57 % e di gr. 4,14 %, 3,69 %, ecc. Quanto alle diverse frazioni albuminiche, eccezion fatta per ricerche recentissime che ora esporremo, esiste una sola indagine ad opera di Bokai, le cui cifre peraltro sono infirmate per ragioni di tecnica da Hoesslin. La fibrina può, secondo Rasmussen ed altri, considerarsi assente benchè se ne possano a volte osservare minuti fiocchetti (Ortner, Hagenau, Scriba, ecc.). L'urea nell'espettorato è stata ricercata da numerosi AA. e senza eccezione da tutti trovata notevolmente abbondante; molti AA. anzi, specie francesi, parlano di una concentrazione ureica superiore nell'escreato che nel sangue: secondo l'espressione loro, un po' immaginifica forse, il polmone in edema acuto si comporterebbe come un vero emuntorio, come una valvola di sicurezza e di scarico per l'organismo intossicato (Fleischer, Lesieur e Froment, Harvier, ecc.).

Dei grassi e lipoidi esiste una sola determinazione dovuta a Jacobson che trovò una cifra globale pari a gr. 0,270 su 100 gr. di sostanza fresca e gr. 1,647 per egual peso di sostanza secca.

Per quanto riguarda i cloruri le cifre riportate dai diversi AA. oscillano assai dall'uno all'altro, per certuni essendo approssimativamente eguali al tasso sanguigno, per altri a volte assai maggiori (sino a gr. 10 ‰) (Hugou-

Infine dobbiamo ancora ricordare che quando già le nostre ricerche erano ultimate e sommariamente rese note (v. Relazione al XXXVI Congresso di Medicina Interna) il prof. Caccuri comunicò ricerche sue condotte sul liquido di edema polmonare sperimentale da adrenalina nei conigli. Per questo A. nell'e. p. a. da adrenalina nel coniglio si ha:

1) « Nel parenchima polmonare aumento lieve del contenuto in calcio e in Cl, più rilevante a carico del P e specialmente del Na, mentre il K è diminuito; 2) nel sangue si nota diminuzione del Na mentre è aumentato e anche notevolmente il K; 3) nel liquido dovuto all'edema non si ha un costante comportamento dei vari elettroliti; 4) l'iperpotassiemia è dovuta in massima parte al polmone che cede il K al sangue circolante, dato che nel sangue del ventricolo sinistro se ne riscontra una quantità superiore a quella del ventricolo destro ».

Dunque, riassumendo, nulla o quasi ci è noto relativamente alla composizione chimica del polmone e del plasma nell'e. p. a. umano; una sola analisi attendibile, ma mancante di molti dati (ad es. di ogni indagine relativa ai componenti minerali) sul liquido espettorato; e di più un certo numero di dati slegati, occasionali, spesso poco attendibili. Inoltre due indagini di insieme relativamente complete e ben condotte in casi di edemi sperimentali da gas tossici nel cane e da adrenalina nel coniglio.

Complessivamente quindi l'argomento, malgrado l'evidente suo interesse, è poco meno che vergine.

Abbiamo cercato di riprendere in istudio il più completamente possibile il vasto argomento, limitatamente alle nostre possibilità e alla casistica clinica.

Abbiamo avuto agio di studiare 12 sieri prelevati per salasso in accesso, di e. p. a. ed altrettanti espettorati (1). Tuttavia degli espettorati solo 4 furono potuti utilizzare, chè solo essi presentavano l'aspetto tipico (liquido sieroso, schiumoso, rosato) e solo essi quindi davano qualche garanzia di una certa relativa purezza. Gli altri 8 escreati per essere relativamente commisti a catarro, saliva, muco, ecc., o per essere intensamente emorragici, furono di proposito scartati. Anche dei sieri solo di 8 su 12 possiamo riferire essendo gli altri 4 andati persi per ragioni tecniche varie.

Infine abbiamo studiato siero, escreato e tessuto polmonare di conigli in edema polmonare sperimentale da glucosio e da adrenalina.

Su questo materiale furono eseguite le seguenti ricerche: dosaggio dell'albumina totale e delle sue due principali frazioni, determinazione del quoziente albumina/globulina; determinazione della pressione oncotica; dosaggio dell'urea; dosaggio del cloro, calcio, potassio e sodio; determinazione della viscosità; reazione xantoproteica; ricerca della riserva alcalina, conduttività elettrica (questi due ultimi dati tuttavia furono già separatamente resi noti da uno di noi (Pisa) e poco sopra sommariamente riferiti). Non tutti i dati ora ricordati furono ricercati su tutto il materiale a nostra disposizione. Ora l'una, ora l'altra ricerca fu dovuta tralasciare, ora per deficienza di materiale, ora per ragioni contingenti varie.

Per quanto riguarda la tecnica, poche parole:

l'urea fu dosata colorimetricamente secondo Melli e Tasso;

---

(1) La raccolta di questo relativamente assai abbondante materiale dobbiamo in parte alla squisita cortesia dei proff. Signorelli (Primario a S. M. N. a Firenze), Pisani (Primario a Prato), Varisco (Primario a Udine) che non vogliamo mancare di ancora vivissimamente ringraziare.

le albumine furono precipitate frazionatamente con solfato di sodio secondo la tecnica di Van Slyke e Cullen, incenerite e determinate colorimetricamente col Nesler in modo assai simile all'urea. La tecnica più precisa sarà descritta prossimamente in una nota a sè stante. In alcuni casi la cifra globale delle proteine fu determinata in via refrattometrica.

La viscosità fu ricercata col viscosimetro di Hess.

La reazione xantoproteica secondo la tecnica originale di Becher quale è descritta da Volterra.

Per la pressione oncotica ci servimmo dell'apparecchio e del metodo di Govaerts.

Il calcio fu determinato secondo Melli. Tuttavia la dealbuminazione preventiva fu eseguita in modo alquanto diverso e più precisamente così: ad un volume di materiale in esame si aggiungevano 7 volumi di acqua distillata e 1 di HCl N/10; la provetta veniva poi immersa per 5 minuti in bagnomaria bollente; si aggiungeva un volume di volframato di sodio all'1 % si filtrava e sul filtrato si procedeva come di norma.

Per il cloro si dealbuminava il siero secondo Folin e Wu e a 10 cc. di dealbuminato si aggiungeva qualche goccia di soluzione satura di cromato di potassio e si titolava direttamente con nitrato d'argeno N/100. Un controllo ci assicurava della purezza dei reattivi.

Sodio e potassio furono dosati rispettivamente secondo Müller e Krammer e Tisdall. Tuttavia a queste tecniche fu introdotta qualche piccola variante che ci parve renderle più idonee per il caso nostro particolare. Per scrupolo di esattezza ci sembra opportuno riferirle: tanto per il sodio che per il potassio si procedeva alla dealbuminazione nel modo seguente: in tubi da centrifuga si ponevano cc. 2 di materiale + 5 di acqua distillata, + 3 di acido tricloracetico 12 %. Si agitava e dopo 5 minuti si portava quindi con acqua distillata a 14 cc. e si centrifugava: 10,5 cc. (pari a 1,5 del materiale originale) venivano ripresi ed essicati in crogiuolo di porcellana su bagno di sabbia. Il residuo sciolto con cc. 0,3 di HCl N/10, veniva riportato a 3 cc. con acqua distillata. Per il dosaggio del potassio servivano due campioni di cc. 1 ciascuno (pari a 0,5 del liquido originario) e su di essi si proseguiva in modo identico a quanto descrivono Krammer e Tisdall. Per il sodio servivano due campioni di cc. 0,2 ciascuno (pari a cc. 0,1 del liquido originario). Ogni campione veniva posto in un tubo da centrifuga bene affilato, si aggiungeva una goccia di fenolftaleina al 0,5 % e KOH 2 % fino ad alcalinizzazione (in generale bastava una goccia). Si aggiungeva poi un cc. di reattivo al piroantimoniato preparato tuttavia secondo Krammer e Tisdall anzichè secondo Müller (10 gr. di piroantimoniato in 500 cc. di acqua distillata bollente, dopo raffreddamento aggiungere 15 cc. di KOH 10 %; filtrare per filtro senza cenere lasciar riposare per 24 h. e conservare in bottiglia paraffinata), ed infine cc. 0,3 di alcool assoluto. Dopo due ore centrifugazione, lavaggi successivi per centrifugazione con alcool al 30 % e poi proseguendo secondo la tecnica di Müller originale. Onde accertarci di ottenere valori assoluti e non solamente relativi, sia pure fra loro ben comparabili, determinazioni parallele furono condotte su liquidi albuminosi a contenuto esattamente noto di potassio e sodio.

Quanto al polmone questo fu accuratamente pesato, finemente triturato, sospeso in pochissima acqua distillata, vi fu aggiunto acido nitrico purissimo concentrato e peridrolo Merck. Il tutto in palloni di Kjeldall,

chiusi con un foglio di stagnola, veniva lasciato a digerire per 12 ore circa in autoclave ad alta pressione (2 atmosfere circa). Un paio di volte in corso di questo tempo si rinnovava l'acido ed il peridrolo. I matracci venivano poi ritirati ed il liquido perfettamente limpido risultante veniva concentrato per ebollizione fino a poche goccie in modo da scacciare totalmente il peridrolo e quasi totalmente l'acido. Il liquido residuo veniva ripreso con acqua distillata e riportato ad un volume noto. Questo materiale ha servito per la determinazione del calcio, potassio e sodio secondo le tecniche suddescritte, lasciandosi naturalmente da parte la preventiva dealbuminazione. Per il cloro il procedimento seguito era identico salvo l'aggiunta preventiva di un eccesso esattamente noto di nitrato di argento. La determinazione aveva poi luogo a mezzo di titolazione di ritorno con solfocianuro d'ammonio, indicatore l'allume ferrico potassico secondo Mohr.

Per il dosaggio dell'urea nel tessuto polmonare una parte di questo, esattamente pesata, veniva finissimamente triturata e lasciata per 24 ore in infusione in un volume noto di acqua distillata e in essa di frequente agitato. Il liquido limpido successivamente ottenuto per centrifugazione veniva poi dealbuminato con l'aiuto del mastice colloidale secondo la tecnica di Rona e Michaelis; il filtrato fu liberato dall'ammoniaca preformata eventualmente presente, per agitazione con permutite e sul liquido così ottenuto si dosò l'urea a mezzo di fermentazione con l'ureasi e successiva distillazione e titolazione secondo Folin.

Quanto al materiale d'esame il siero era ottenuto per centrifugazione da sangue prelevato per salasso in pieno accesso d'edema; va notato che quasi in tutti i casi il siero fu fortemente emolitico.

L'escreato fu liberato per centrifugazione delle più grossolane impurità (blocchi di catarro, piccoli coaguli e simili); dopo centrifugazione fu dovuta generalmente aspirare la parte media limpida e fluida giacchè le ricordate impurità si raccoglievano parte alla superficie, parte al fondo. Ad una filtrazione non si credette opportuno di addivenire per non alterar la composizione chimica del materiale.

Quanto alle ricerche sperimentali, l'edema da glucosio fu provocato secondo Laquer e de Vries-Reilingh iniettando endotrachea ad un coniglio in leggera narcosi eterea 1 cc. di glucosio 40-50 %. Maggiori particolari su questo edema sperimentale si troveranno in altra nostra nota in corso di pubblicazione « Minerva Medica ». Per l'edema da adrenalina questo fu ottenuto iniettando endovena a conigli di media taglia 2-3 cc. di adrenalina, soluzione al millesimo. Per maggiori particolari al riguardo, si rimanda a numerose pubblicazioni della Scuola.

Gli animali furono sacrificati per salasso nel momento in cui l'ascoltazione toracica e lo stato generale facevano soppurre più intenso l'edema; in media dopo circa 10-15 minuti. Il sangue veniva lasciato sierare spontaneamente ed il siero utilizzato. Subito dopo intervenuta la morte dell'animale veniva legata la trachea ed i polmoni asportati *in toto* avendosi cura di non lederli nella loro integrità; indi tagliuzzati in piccoli quadratini di circa 1 cm. di lato, questi ed il liquido eventualmente fuoriuscito, venivano portati in grandi provette da centrifuga e lungamente centrifugati. Il tessuto polmonare praticamente asciutto viene alla superfice galleggiando sul liquido l'edema limpido e sovrastante a sua volta ad un deposito di emazie, piccoli coaguli, ecc. Il polmone estratto accuratamente con pinzette ed ancora leggermente asciugato con carta da filtro, veniva finissimamente tritato, so-

speso in acqua e quindi ulteriormente elaborato secondo le modalità già dette. Il liquido d'edema veniva separato dal polmone soprastante e dal deposito, raccolto al fondo, se necessario nuovamente centrifugato ed usato per le altre ricerche.

Infine vogliamo ricordare che accanto all'edema polmonare acuto abbiamo studiato il secreto nasale di un caso di rinorrea per coriza da fieno. Per quanto sappiamo non esiste alcuna analisi in argomento e la nostra rappresenta quindi la prima della letteratura. Il soggetto di cui ci siamo valsi presentava una tipica forma di oculo-rinite primaverile con tutti i caratteri classici della forma, e sopratutto senso di chiusura del naso e abbondantissima secrezione fluida, limpida a tipo sieroso. La secrezione era tale che in poche ore il paziente inzuppava 10-12 fazzoletti. Per la raccolta del materiale, eseguita al soggetto un'irrigazione abbondante delle fosse nasali con acqua distillata, preceduta da accurata pulizia meccanica (con batuffoli di cotone montati su bacchette di vetro) e dopo avere infine asportato ogni residuo dell'acqua di lavaggio ancora con batuffoli di cotone, sono stati introdotti nelle narici dei grossi tamponi di cotone idrofilo che venivano cambiati ogni 10-12 minuti, a seconda del bisogno. Questi batuffoli di poi spremuti dettero esito ad un liquido limpido, incolore, trasparente, dotato appena di una lievissima opalescenza. Fu così possibile in poco più di un'ora raccogliere circa 40 cc. di materiale. Ed eccoci alla esposizione delle ricerche.

EDEMA POLMONARE UMANO.

Albumina, urea, reazione xantoproteica, forza oncotica. — Per quanto riguarda il dosaggio dell'urea e la reazione xantoproteica, la nostra casistica è molto superiore a quella che viene riportata nelle seguenti tabelle. Infatti le osservazioni nostre vertono su tutti i casi di e. p. a. che capitarono alla nostra osservazione in circa otto anni, prima nell'Istituto di Patologia Medica di Firenze e nel terzo turno medico dell'Ospedale di S. M. N. di Firenze, poi nella Clinica di Padova, da quando cioè l'uno di noi (Melli) si occupa delle ricerche chimiche dei diversi istituti presso i quali prestò servizio. Noi calcoliamo molto approssimativamente che questi casi debbano, compresi gli odierni, ascendere almeno ad una trentina. Cifre precise per altro non possiamo riferire chè non ne fu tenuta nota: solo di qualche caso è rimasta traccia in protocolli di ricerca. Tuttavia sulla base dei nostri ricordi siamo in grado di affermare d'aver constatato sempre senza alcuna eccezione sul siero dei soggetti in e. p. a. di qualunque eziologia (e quindi anche non renali) cifre elevate di urea. Per quanto riguarda l'escreato anche qui abbiamo quasi sempre trovato valori elevati di urea, tuttavia non c'imbattemmo mai nelle cifre enormi da qualche autore segnalate, nè mai rilevammo cifre di urea nell'escreato superiori a quelle del sangue (come da taluno è affermato); nei casi nostri le cifre furono eguali o leggermente inferiori a quelle del plasma. Particolare menzione meritano poi due casi di cui abbiamo potuto rintracciare i dati precisi. Si trattava di due soggetti in cui insorse accesso di e. p. a., l'uno luetico con aortite e insufficienza aortica, senza lesioni renali, l'altro pure luetico in cui l'accesso si manifestò al seguito di trombosi di un ramo coronarico, pure a rene integro. In tutte e due i casi nel sangue prelevato per salasso furono riscontrati valori di urea notevolmente alti, rispettivamente 0,60 e 0,81 ‰. Ed è notevole d'altra parte il fatto che ambedue i malati, superato l'accesso e riordinatisi nelle con-

dizioni generali, mostrarono dopo alcuni giorni tassi azotemici perfettamente normali: l'uno (aortite ed insufficienza aortica) gr. 0,30; dell'altro (trombosi coronarica) non possiamo più riportare il dato esatto, conserviamo per altro sicura memoria che la cifra era discesa a valori assolutamente normali.

Per quanto riguarda la reazione xantoproteica i dati su cui possiamo riferire sono un po' più limitati, chè solo da 3-4 anni circa abbiamo acquisita l'abitudine di costantemente abbinare nelle ricerche cliniche alla determinazione dell'azotemia quella della reazione xantoproteica. Comunque anche in questi malati come in ogni altro abbiamo visto di regola i due dati decorrere parallelamente, aumentata l'una e aumentata anche l'altra reazione; tuttavia anche per questi casi conserviamo l'impressione di una maggior sensibilità, prontezza di comparsa ed aderenza al decorso clinico dell'azotemia che non della reazione xantoproteica. Nella tabella seguente sono raffrontati quei valori dell'urea in accesso, nel sangue e nell'escreato, che abbiamo potuto rintracciare.

TABELLA III.

	Urea del siero gr. ‰	Urea dell'espettorato gr. ‰
1)	0,65	0,41
2)	1.82	1,05
3)	0,89	0,40
4)	0,95	0,35
5)	0,62	0,51
6)	0,60	—
7)	0,81	—
8)	1,17	—
9)	0,95	—
10)	—	0,67

Per quanto riguarda l'albumina e le sue due principali frazioni il seguente specchietto è più eloquente d'ogni parola. In esso si troveranno anche menzionati i dati della pressione oncotica.

TABELLA IV.

		Album. totali gr. ‰	Album. vera gr. ‰	Globulina gr. ‰	Rapp. Albumina / Globulina	Press. oncotica cm. d'acqua
1)	Sangue	69,3	51,2	18,1	2,8	39,5
	Espett.	25,5	19,4	6,1	3,1	—
2)	Sangue	71,5	50,5	21,0	2,4	39,0
	Espett.	32,0	24,1	7,9	3,0	—
3)	Sangue	78,4	60,2	18,2	3,3	42,5
4)	Espett.	31,7	22,9	8,6	2,9	—
5)	Sangue	81,0	61,1	19,9	3,0	46,5
	Espett.	30,0	23,1	7,1	3,2	—
6)	Sangue	77,2	52,3	24,9	2,1	37,0

I dati ora riferiti presentano indubbiamente un notevole interesse. In in primo luogo le cifre rilevate nel siero appaiono del tutto normali; normale appare pure il quoziente albumina/globulina. Infine, ed era facile a presumersi anche a priori dalle cifre ora menzionate, la pressione oncotica appare essa pure normale, se mai anzi ipernormale. Queste determinazioni che rappresentano le prime e finora, a nostra nozione, le sole esistenti in

letteratura, sono di tal natura da permetterci senz'altro e senza bisogno di altri dati, qualche affermazione; affermazioni negative, ma non per questo destituite d'interesse. Nell'e. p. a. manca del tutto quella ipoalbuminia, quella idremia, in una parola quella diluizione del plasma così caratteristica dello stato di edema in corso di lesioni renali. Se mai, come a volte si può osservare in certi nefrosclerotici ed ipertesi, le cifre dell'albumina tendono ad un leggero aumento ed in modo del tutto corrispondente si comporta la pressione oncotica. Fatto questo che mentre conferma nettamente i precedenti, riafferma che coloro che fanno dell'e. p. a. non solo non si trovano in istato di edema conclamato, ma nemmeno in istato di preedema, neppure sfumato. Senza volere quindi per nulla entrare nella questione dell'eziologia dell'e. p. a., nè volere in alcun modo inficiare che alla base della maggior parte dei casi sia una lesione renale, possiamo tuttavia con assoluta sicurezza scindere dai comuni edemi renali l'e. p. a. ed affermare che quest'ultimo deve di necessità avere tutt'altro meccanismo genetico.

Per quanto riguarda l'escreato si rileva subito che esso è estremamente ricco di albumina. Insistiamo su questo dato perchè a parte il valore che esso può avere nello studio della patogenesi della forma morbosa che ci occupa e che sarà trattato più oltre, esso rilievo ha, a nostro modo di vedere, un cospicuo valore pratico. Infatti nessun altro escreato presenta cifre non solo così elevate di albumina ma nemmeno che a queste lontanamente si approssimano. Infatti anche nelle malattie in cui più alte sono tali cifre (tubercolosi polmonare, gangrena, ecc.) si possono raggiungere al massimo valori di 1-1,5 % (Biernacki, Varner, ecc.) e noi riteniamo anzi, d'accordo in ciò con numerosi AA., che questi non rappresentino che il limite estremo delle possibilità e che non siano raggiunti che in casi del tutto eccezionali. È importante a rilevarsi che anche nella stasi polmonare cronica dei cardiopatici mai l'escreato raggiunge cifre di questo genere; osservazione questa che può indurre a separare l'edema polmonare dagli edemi cardiaci, come già lo abbiamo separato dagli edemi renali.

Comunque, le diverse constatazioni ora riportate ci mettono in possesso di un importante quanto semplice artificio di diagnostica differenziale. In ogni caso dubbio di e. p. a. (e non è a credere che la diagnosi debba essere sempre di evidenza palmare; nei casi lievi sfumati, atipici, negli accessi abortivi, specie se si verificano esclusivamente di notte, ed ai quali il medico spesso non può presenziare, ed in cui tante volte non riesce ad orientarsi sulla scorta solamente della deposizione anamnestica) in quei casi dubbi di e. p. a., l'escreato resta un documento ed una prova tassativa della realtà o meno della forma morbosa sospettata. Un tasso di albumina superiore al 2 % è per noi assolutamente tassativamente patognomonico per l'e. p. a. Un tasso d'albumina inferiore all'1,5 %, per noi tassativamente esclude questa forma morbosa.

Va notato a questo riguardo che, come bene ha rilevato Varner e come noi abbiamo potuto confermare, anche gli escreati atipici, catarrali, nummulari, ecc. sono eccezionalmente ricchi in albumina.

Dunque escreto assai ricco in albumina. Le cifre nostre sono alquanto più alte di quelle prima ricordate di Blix, tuttavia il divario non è tale da infirmare le une o le altre. Nel caso di Blix ci manca il raffronto con le corrispondenti cifre del sangue: tale raffronto noi invece abbiamo potuto fare. Mi risulta che sempre le cifre del sangue sono assai superiori a quelle dell'escreato. In questo il rapporto fra albumina e globulina è relativamente

basso, ma tuttavia sempre notevolmente superiore alla corrispondente cifra plasmatica. In altre parole delle albumine del plasma passano nel liquido di edema in proporzione maggiore l'albumina vera che non le globuline; se ne ha di conseguenza un più elevato rapporto di albumina/globulina. Un rapporto più elevato, ma sempre notevolmente basso riguardo a molti altri tipi di edema (edemi renali, cardiaci, cachettici, ecc.). Siamo quindi di fronte non ad un escreato, ma ad una vera e propria essudazione o trasudazione (ed il liquido infatti si raccoglie in cavità preformate) ma non sarebbe facile decidere a quali delle due categorie vada ascritto il materiale in esame. Se dovessimo basarci esclusivamente sui dati fino ad ora raccolti, dovremmo dire che siamo di fronte ad un liquido di transizione tra i due tipi estremi. Conclusione questa d'altra parte che non ci sembra stonare affatto specie se si vuol tener presente quanto l'uno di noi (Melli) ha da lungo tempo sostenuto e cioè la indifferenziabilità chimica ed anatomo-patologica tra i due tipi di liquido: essudati e trasudati non rappresentano per noi che comode ed utili denominazioni cliniche, che corrispondono a due tipi estremi di liquidi, ma l'uno e l'altro sono saldati fra loro da tutta una catena di tipi di transizione, come tutta una catena ininterrotta rappresentano le lesioni anatomopatologiche che ai diversi versamenti danno origine.

Se dai dati fino ad ora assodati dovessimo risalire a qualche illazione sulla genesi dell'e. p. a., dovremmo dire che la formazione di esso edema di necessità richiede una permeabilizzazione dei capillari vasali, permeabilizzazione che il decorso clinico ci dice di poter repentinamente insorgere e quasi altrettanto repentinamente cessare. La composizione chimica dell'espettorato raffrontata a quella del siero non ci dimostra alcuna particolare caratteristica che inviti a diversificare dal lato genetico questa da altre forme di edema, solo ci informa della entità delle lesioni dei capillari e dell'ampiezza, se così si può dire, della cribrazione di essi.

Componenti minerali. — I nostri dati al riguardo che restano a tutt'oggi i primi e gli unici della letteratura, sono compendiati nella seguente tabella:

TABELLA V.

	Ca mmgr. %		K mmgr %		Na mmgr. %		Cl mmgr. %	
	Sangue	Edema	Sangue	Edema	Sangue	Edema	Sangue	Edema
1)	9,8	8,1	22,4	21,4	319,9	321,0	546	546
2)	10,3	8,8	19,8	20,6	282,9	279,0	690	627
3)	8,9	7,9	24,4	23,1	296,3	300,1	652	632
4)	9,2	7,8	24,4	24,5	298,0	292,9	658	661
5)	9,4	—	19,4	—	289,2	—	623	—
6)	9,4	—	29,7	—	305,3	—	591	—
7)	10,0	—	—	—	301,0	—	520	—
8)	9,9	—	32,0	—	345,0	—	751	—

I valori del cloro sono espressi in NaCl.

Alcune osservazioni si impongono.

È notevole prima di tutto il fatto che nessuna alterazione è rilevabile negli elettroliti del sangue; nessuno dei quattro elementi studiati si dimostra contenuto in concentrazioni tali da staccarsi nettamente dalle cifre normali, tenuto conto, bene inteso, del limite di errore. Va rilevato in modo particolare poi la normalità del contenuto in cloro. Che così dovesse essere in questi malati appariva già a priori logico se si tien conto del fatto più volte menzionato che i soggetti che andranno incontro a e. p. a., anche se nefropatici, quasi senza eccezione appartengono alla varietà azotemica, mai

a quella edematigena, cloruremica. D'altra parte ci sembra opportuno ricordare che benchè al cloro sia universalmente riconosciuta una particolare virtù edematigena, che verosimilmente, seppure non così preminente come comunemente ammessa, effettivamente gli spetta, pure in qualche centinaio di determinazioni eseguite nel corso di diversi anni, in soggetti nefropatici o non, e dei tipi più vari, mai ci è stato dato di osservare un sol caso di vero e indiscutibile aumento dei cloruri del plasma. Gli è che per noi, anche in condizioni normali, le cifre dei cloruri sono ben lungi dall'essere così tassativamente fisse ed immutabili come da taluni si ammette. Per noi tali cifre, pur restando perfettamente normali, possono oscillare entro limiti assai ampi (da 5,50 a 7 circa) e da tali limiti è estremamente difficile vedere delle cifre che esorbitino, e in caso non certo più negli edematosi che nei soggetti normali. È verosimile che se realmente ritenzione clorica si ha questo elemento si accumuli nei tessuti e non nel sangue.

Quanto al sodio è ben noto l'alto valore che di questi ultimi tempi ad esso (in contrapposto al cloro) è stato attribuito (Magnus-Loevy, Blumm e collaboratori, ecc.) nel meccanismo della ritenzione acquosa. Sarebbe del tutto fuor di luogo voler in questa nota entrare nella spinosa e sempre aperta controversia sul valore edematigeno preponderante dell'uno o dell'altro elemento; a noi basta mettere in evidenza che nel caso specifico dell'e. p. a., come si può in base ai nostri reperti mettere fuori causa l'uno elemento, così può farsi per l'altro. Infine, ricordando che taluni AA. (Aubel e Mauriac, ecc.) cercarono di conciliare le opposte vedute ammettendo una relazione tra edema e accumulo non specifico del solo cloro o del solo sodio, ma bensì con un complesso turbamento dell'equilibrio elettrolitico, dobbiamo rilevare che anche di tale alterato equilibrio non vi è traccia nell'e. p. a.

Non siamo tuttavia sulla scorta di questi dati ancora in grado di escludere ogni significato genetico agli elementi minerali nell'e. p. a., chè è ben possibile che tali alterazioni siano tissulari e non plasmatiche, ma rimandando per questo punto allo studio più oltre riferito dei casi di edema sperimentale, ci limitiamo per ora ad affermare che nell'edema polmonare acuto umano spontaneo o non esiste alterazione dell'equilibrio minerale, o tale alterazione è esclusivamente tissulare, non rispecchiandosi essa per nulla nella composizione plasmatica.

Per quanto riguarda l'espettorato ben poco da dire. Cade anche qui, in base ai nostri reperti, analogamente a quanto abbiamo visto per l'urea, l'affermazione che qua e là si affaccia nella letteratura (specie francese) di un assai più alto contenuto in cloro dell'espettorato in confronto al plasma, e la conseguente affermazione di una funzione quasi di emuntorio vicario ed elettivo del polmone in edema. Possiamo affermare questo non solo sulla scorta dei quattro casi più su riferiti, ma anche qui sulla base del ricordo nostro (non più traducibile in cifre) di assai più numerose determinazioni similari condotte nel corso di parecchi anni.

Nel complesso dunque diversi elementi sono contenuti nel liquido espettorato in proporzioni corrispondenti a quelle del plasma. Corrispondenti ma non del tutto: va notato infatti che costantemente il calcio è contenuto in percentuali alquanto superiori nel plasma, comportandosi quindi i singoli elementi in modo del tutto sovrapponibile a quanto l'uno di noi (Melli) dimostrò anni fa per gli essudati e trasudati. La diversità di contenuto calcico è tale da non poter fare rientrare nettamente il liquido espettorato nè

fra essudati nè fra trasudati, venendo quindi anche da questo punto di vista a confermarsi quanto fu detto più sopra a proposito delle albumine. Questa coincidenza di reperti vale da un lato a vieppiù ravvicinare questo particolare tipo di edema ai versamenti delle grandi cavità e d'altra parte permette di considerare come identico nell'un caso e nell'altro il meccanismo genetico, non essendo nemmeno qui necessario ammettere particolari attività secretive o comunque non ben comprensibili attività vitalistiche alla base del fenomeno trasudativo il cui meccanismo può essere chiarito attraverso i soli fenomeni fisici dell'ultrafiltrazione, osmosi, ecc., preceduti dalla brusca permeabilizzazione dei capillari. Un solo dato alquanto differenzia questo liquido dagli altri versamenti ed è, che non solo il calcio, ma anche gli altri elementi, che grossolanamente abbiamo considerato come identici nei due liquidi raffrontati, in realtà identici non sono: le differenze sono assai piccole e non ci saremmo ritenuti autorizzati ad attribuir loro valore alcuno, se non fossero state costante in tutti i casi, per tutti gli elementi, e sempre dirette nello stesso senso. Tutti gli elementi infatti sono contenuti nel liquido di edema in cifre leggermente inferiori che nel plasma. Quale la ragione di ciò? Escluso, come abbiamo visto, che possa trattarsi di reperti casuali, la spiegazione ci pare vada ricercata nella subitaneità singolare con la quale questo particolare edema si instaura. Infatti se l'edema spesso si deve intendere, nelle sue prime fasi almeno, come frutto principalmente di un processo di ultrafiltrazione attraverso ad una membrana a pori relativamente assai larghi e quindi assai più che semipermeabile secondo il significato classico di questa parola, è naturale che in un primo tempo passi un eccesso di acqua in confronto alle sostanze solute e che di queste ne passino tanto più quanto più piccole sono le particelle ultime in cui esse sono disperse. Nel primo momento quindi si ha formazione di liquido assai diluito, povero in sali, ancor più povero in albumine e tra queste particolarmente in globuline. In un secondo tempo tale liquido per processi osmotici (tenendo conto naturalmente delle leggi di Donnan e del particolare tipo della membrana limitante) tenderebbe ad eguagliarsi al plasma per quanto riguarda cloro, sodio e potassio, e ad aumentare la propria concentrazione (non più ad eguagliarsi!) per quanto riguarda il calcio (solo in parte ionizzato), le albumine, ecc. Ma per la subitaneità del processo ed il conseguente ravvicinarsi dei tempi, tale equilibrio definitivo non può essere raggiunto mai e così le cifre saline restano leggermente inferiori a quelle del plasma e quelle che osserviamo per il calcio e per le proteine, verosimilmente rappresentano cifre ancora alquanto discoste dal massimo che avrebbero potuto raggiungere.

Quanto abbia esposto fin qui va inteso naturalmente non come una certezza, ma soltanto come un'ipotesi ben fondata ed assai verosimile. Di sicuro non possiamo che affermare i fatti quali sono espressi dalla cifre soprariportate.

A completare le nostre osservazioni sull'edema polmonare umano non ci resta che riferire le cifre della viscosità del siero prelevato in accesso. Eccole:

TABELLA VI.

(Viscosimetro di Hess).

1. (acqua eguale 1)	viscosità	2,75
2. » »	»	2,10
3. » »	»	1,68
4. » »	»	1,98

Le nostre determinazioni, troppo scarse per verità, ma che riportiamo egualmente perchè anche su questo punto la letteratura è del tutto muta, non hanno bisogno di molti commenti: le cifre osservate sono del tutto normali.

***

Espletate così le ricerche che ci fu possibile condurre sull'e. p. a. umano, ci è parso utile integrarle con ricerche su diversi tipi di edemi sperimentali, e ciò sia perchè questo ci rendeva possibile l'osservazione della composizione chimica del polmone in edema, osservazione che non ci fu dato compiere sull'uomo, sia d'altra parte perchè ci permettevano lo studio del modo con cui il polmone reagisce a stimoli morbosi diversi. I particolari di tecnica furono già esposti. Nelle seguenti tabelle si troveranno i dati ottenuti dallo studio di polmoni di coniglio in edema da glucosio e da adrenalina, raffrontati per facilità di interpretazione con le corrispondenti cifre normali quali furono da noi ottenute.

TABELLA VII.

(Edema sperimentale da glucosio — Coniglio).

Cl (in NaCl)	K	Na	Ca	Urea
	(gr. per Kgr. di polmone)			
2,52	0,61	1,71	0,195	1,11

TABELLA VIII.

(Edema sperimentale da adrenalina — Coniglio).

Cl (in NaCl)	K	Na	Ca	Urea
	(gr. per Kgr. di polmone)			
2,69	0,64	1,91	0,180	0,99

TABELLA IX.

(Polmoni di coniglio normale).

Cl (in NaCl)	K	Na	Ca	Urea
	(gr. per Kgr. di polmone)			
2,79	0,81	1,80	0,19	1,17

È facile rilevare che le cifre possono praticamente ritenersi eguali nei casi normali e patologici. Un certo abbassamento uniforme di tutte le cifre nei polmoni in edema, probabilmente esprime solamente un non perfetto allontanamento del liquido d'edema, specie nel caso dell'edema da glucosio. Ad un leggero aumento del sodio nel caso dell'edema da adrenalina e ad una un po' più marcata diminuzione, in ambedue i casi, del potassio, non sapremmo attribuire speciale significato.

Risultati quindi praticamente negativi. Non è possibile nè nell'uno nè nell'altro tipo di edema riscontrare nessuna di quelle alterazioni tissulari dell'equilibrio elettrolitico che specie secondo taluni autori (Aubel, Mauriac, ecc) contrassegnerebbero i tessuti edematosi e particolarmente i muscoli, sia in casi di edemi spontanei nefritici, sia in caso di edemi sperimentali. Dati anche questi collaterali che valgono a nuovamente staccare l'edema polmonare acuto oltrechè dagli edemi nefritici e da stasi, anche da quelli infiammatori e contribuiscono a dare impronta propria a questa forma morbosa. Non va tuttavia dimenticato che siamo di fronte qui ad edemi sperimentali e che ogni illazione troppo assoluta dalle ricerche in questi casi eseguiti allo spontaneo edema polmonare umano, sarebbe completamente arbitraria.

Ancora infine dobbiamo notare che le ricerche nostre non solo non concordano (per quanto riguarda l'edema da adrenalina) con le corrispondenti di Cacurri, ma sono a questa quasi opposte. Noi non abbiamo elementi per risalire alla causa di questo divario di reperti.

La composizione chimica del liquido che si raccoglie nell'albero respiratorio è sintetizzata dalle due seguenti tabelle, ove essa è raffrontata con le corrispondenti cifre ematiche:

TABELLA X.

(Edema da glucosio — Coniglio).

Album. totale gr. ‰		Album. vera gr. ‰		Globulina gr. ‰		Rapp. Albumina/Globulina		Urea gr. ‰	
Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema
65,4	11,1	45,0	9,8	20,4	1,3	2,2	7,6	0,31	0,19

K mmgr %		Ca mmgr. %		Na mmgr. %		Cl in(NaCl) mmgr. %	
Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema
22,1	16,9	10,0	5,2	305	209	565	496

TABELLA XI.

(Edema da adrenalina — Coniglio).

Album. totale gr. ‰		Album. vera gr. ‰		Globulina gr. ‰		Rapp. Albumina/Globulina		Urea gr. ‰	
Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema
71,2	46,0	44,1	30.1	27,1	15,9	1,6	1,89	0,35	0.31

K mmgr. %		Ca mmgr %		Na mmgr. %		Cl in(NaCl) mmgr. %	
Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema	Siero	Edema
24,0	23,2	9,9	8,1	311	301	596	596

Poche osservazioni.

Per quanto riguarda la composizione salina nulla di notevole: nessuna alterazione dell'equilibrio elettrolitico plasmatico (non tenendo conto di piccole variazioni che possono rientrare nei limiti di errore), composizione chimica del liquido di edema nelle sue grandi linee analoga a quella rilevata nell'edema polmonare umano. Nel liquido dell'edema sperimentale come in quello della forma spontanea si osserva solamente che tutte le cifre appaiono uniformemente alquanto più basse che non nel plasma e più marcata è la differenza per i valori del calcio. Non ci indugeremo su questo reperto che per essere esso qualitativamente se non quantitativamente identico a quello già messo in evidenza nell'edema umano, ci sembra debba essere spiegato in egual guisa. Deve viceversa essere rilevato che entrambi i fatti menzionati (diminuzione uniforme di tutte le cifre, più marcata diminuzione del calcio) sono assai più evidenti nell'edema da glucosio che in quello da adrenalina. La ragione di ciò ci pare ovvia. L'edema da glucosio è assai più prossimo ad un trasudato che non l'edema da adrenalina (come bene dimostra la loro composizione proteica). La lesione dei capillari, la permeabilizzazione della parete limitante, è assai minore nel primo che nel secondo caso, è quindi naturale che all'egualmente rapido e tumultuoso formarsi del versamento, la barriera relativamente più integra, costituisca più

valido ostacolo, donde, in un primo tempo almeno. passaggio preponderante di acqua e ritenzione (se così può dirsi) globale di tutti gli elementi nell'acqua dispersi e ritenzione proporzionalmente più spiccata quanto minore è il grado di dispersione delle singole sostanze. Ne consegue un impoverimento globale del versamento, più spiccato a carico degli elementi non o non completamente dializzabili e quindi calcio, proteine, ecc. Il comportamento, in altre parole, è identico a quanto Melli ha mostrato avvenire per la formazione degli essudati e trasudati e perfettamente s'inquadra col semplice meccanismo genetico da questo autore prospettato. In altre parole l'edema da glucosio non diversifica dall'edema da adrenalina che per il fatto che uno è « più trasudativo », più « essudativo » l'altro.

Lo studio del contenuto proteico non fa che confermare quanto ora esposto e costringerci a catalogare (ove si vogliano seguire gli schemi classici) il versamento dovuto al glucosio fra i trasudati tipici, e quello dovuto all'adrenalina fra gli essudati a caratteri non eccessivamente marcati (1).

Se prendiamo ora in considerazione l'edema che si forma sotto lo stimolo dell'inalazione di gas tossici, quale risulta dagli studi prima riferiti di Mayer e Morell vediamo che questo liquido si diversifica ancora da ciascuno degli altri due, nel senso che di entrambi è assai più concentrato, assai più essudativo. Questi tre liquidi sperimentali quindi stanno tra loro come in iscala dal più tenue e trasudativo, l'edema da glucosio, al più concentrato ed essudativo, l'edema da gas tossici; tutti e tre poi appaiono ancora più diluiti che non il plasma, che starebbe pertanto al sommo di tale scala. Non vogliamo stare qui a ripetere le ragioni di ciò: non avremmo che a rifare per il confronto fra gli edemi da gas tossici e da adrenalina l'identico ragionamento già esposto per quelli da adrenalina e da glucosio. È ben naturale d'altronde che le cose si svolgano così: alla scala ascensionale dei tre liquidi fa riscontro la scala ascensionale della brutalità e lesività del mezzo scelto per provocare l'edema; quello dai gas tossici suscitato attraverso ustioni gravissime, colliquazione addirittura del parenchima polmonare, non poteva portare che ad un liquido al più alto grado essudativo.

Se vogliamo ora studiare tali liquidi in rapporto all'edema polmonare umano, vediamo che quello che di più ad esso, dal punto di vista chimico si approssima è l'edema da adrenalina; ma è indubbiamente questo un criterio molto approssimativo e grossolano di valutazione ed è più che probabile che molti altri edemi polmonari, in varia guisa provocabili altrettanto o più si avvicinino all'edema polmonare umano. Viceversa la profonda diversità di tipi di edema nel polmone suscitabili, vale di per sè sola a togliere in parte almeno valore alle ricerche sperimentali su questo argomento eseguite e a dimostrare che valore probativo non possano avere che le osser-

(1) Per quanto riguarda l'edema da adrenalina, come già abbiamo visto per il tessuto polmonare, così anche per il liquido di versamento e per il siero le cifre nostre non concordano con quelle indicate dal Cacurri. Noi non abbiamo trovato traccia di quelle profonde perturbazioni elettrolitiche da questo Autore denunziate. Dobbiamo anche rilevare che nè nell'edema umano, come già si è visto, nè in quello da glucosio da noi studiato, nè infine in quello da gas tossici vari, quale risulta dalle osservazioni di Mayer e Morell, per quanto i diversi dati non sempre perfettamente coincidano, pure in alcuno di essi si trova un'analogia non solo qualitativa, ma tanto meno quantitativa coi reperti di Cacurri. Negli stessi edemi cutanei e muscolari del resto, sia spontanei che sperimentali, benchè siano note perturbazioni elettrolitiche, pure nessun Autore ha rilevato mai differenze così formidabili quali quelle osservate da Cacurri. Ci manca ogni indizio relativamente alle ragioni, verosimilmente di tecnica, che possono aver condotto questo Autore a tali reperti.

vazioni compiute direttamente su materiale umano. Da un altro punto di vista viceversa queste ricerche sono meritevoli di attenzione e cioè per la dimostrazione che ad esse si deve, che il polmone è, come ogni altro organo, capace di dare ogni tipo di versamento e che i caratteri di questi sono fissati solamente dall'entità e dalla natura dello stimolo morboso. Cade quindi il concetto di un carattere particolare del liquido dell'edema polmonare acuto da ascriversi a peculiarità dell'organo sede del processo morboso. Il liquido dell'edema polmonare umano ci indica viceversa in modo inconfondibile la natura e la entità del processo morboso che ivi si è svolto. Ed in ciò trovano la loro giustificazione le condizioni già prima enunziate e cioè che possiamo nettamente scindere l'edema polmonare umano dagli edemi nefritici, cardiaci ed infiammatori, mentre dobbiamo assimilarlo ai versamenti delle grandi cavità naturali e considerarlo al limite tra essudati e trasudati, più vicino forse ai primi che non ai secondi.

***

Accanto alle ricerche fin qui ricordate, ci piace esporre i dati da noi rilevati (gli unici della letteratura) relativi alla composizione chimica del secreto nasale in un caso di coriza da fieno. La tecnica fu già dettagliata a suo tempo. Potrà parere fuori luogo l'esposizione in questa sede di tali reperti; non è questa la nostra opinione. Il liquido del secreto nasale in casi di coriza da fieno può forse essere imparentato con quello dell'edema polmonare acuto: eguale ne è la subitaneità di insorgenza, eguale il deversarsi in cavità preformate, ed infine benchè da diverso segmento, ambedue i liquidi provengono dall'albero respiratorio. Queste le principali ragioni che ci consigliano di riunire qui tali dati. Eccoli:

TABELLA XII.

Secreto nasale della coriza da fieno.

Albumina totale gr. ‰	Albumina vera gr. ‰	Globulina gr. ‰	Rapp. Albumina / Globulina	Fibrinog. gr. ‰	Urea gr.‰
24,6	18,0	6,6	2,7	Tracce	0,17

Ca mmgr. %	K mmgr. %	Na Na %	Cl (in NaCl) mmgr. %
7,7	19,4	270,1	601

Infine, accanto a questi dati ci piace di ricordare quelli dovuti al Govaerts relativi all'unico caso studiato di edema di Quincke che figuri nella letteratura.

TABELLA XIII.

Liquido dell'edema di Quincke.

Album. totale gr ‰	Album. vera gr ‰	Globulina gr. ‰	Rapp. Albumina / Globulina	Azoto incoagul. gr ‰	Fibrinog.
31,15	21,35	9,80	2,2	0,21	tracce.

Salta subito agli occhi la notevole prossimità di composizione chimica di questi due liquidi fra loro e col liquido dell'edema polmonare umano: tutti dovrebbero essere classificati come liquidi a cavallo fra essudati e trasudati, più o meno spostati nell'uno o nell'altro senso.

Sarà del tutto casuale questa parentale chimica, non starà essa a denotare in alcun modo una affinità patogenetica? domanda cui assai arduo è portare una risposta, sia pure in via ipotetica. Certo non privo di interesse a questo proposito potrà essere il ricordare che ai tre tipi di edema è caratteristica comune la straordinaria rapidità e subitaneità d'insorgenza e la possibile e rapidissima regressione; e così potrà anche essere ricordato che gli organi colpiti (albero respiratorio-pelle) sono imparentati tra loro da alcune caratteristiche: ricchezza in istamina, ricchezza in cloro, importanza notevole nel ricambio idrico; ed ancora si potrà ricordare che la formazione di tutti e tre i tipi di liquido è condizionata a un subitaneo permeabilizzarsi dei capillari della regione e che nella genesi di tutte e tre le forme morbose oggi si vuole abbia una parte notevole, se non preponderante, l'intervento del sistema nervoso. Infine, ancora meritevoli di ricordo sono i rapporti clinici reciproci fra queste diverse sindromi, talchè l'e. p. a. può essere perfettamente simulato da un accesso di edema di Quincke a localizzazione polmonare, e così dicasi per le corize vasomotorie; accessi di coriza vasomotoria, di manifestazioni urticariche ed a tipo di Quincke ed eccezionalissimamente anche di e. p. a. furono descritti in corso di chocs anafilattici ed idiosincrasici, e la stessa asma bronchiale può forse in casi rarissimi portare all'e. p. a.

Ma se questi fatti possono avere una certa loro suggestione e non è stato forse del tutto fuor di luogo il ricordarli qui, va tuttavia ancora ripetuto che non intendiamo con questo di affermare neppure in via di ipotesi la possibilità di una parentela genetica tra le diverse forme morbose ora considerate. A noi basta avere esposti i risultati obbiettivi delle indagini esperite.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

Vengono studiate per la prima volta nella letteratura la composizione chimica ed alcune proprietà fisiche comparativamente del sangue e del liquido di espettorato in casi di e. p. a. umano; vengono inoltre analizzati sangue, tessuto polmonare e liquido stravasato in casi di edema polmonare sperimentale del coniglio da soluzione ipertonica di glucosio e da adrenalina. Infine è studiato per la prima volta nella letteratura il liquido del secreto nasale di un caso di coriza da fieno. I diversi reperti vengono raffrontati fra loro e con quelli consegnati nella letteratura relativi ad altri tipi di edema, ad edemi polmonari sperimentali da gas tossici, e ad edema di Quincke.

Da tali osservazioni risulta che il liquido dell'edema polmonare acuto è assai prossimo come sua composizione chimica ai versamenti delle grandi cavità naturali e deve essere collocato al limite fra essudati e trasudati, più prossimo forse ai primi che non ai secondi, mentre si può affermare che il polmone è, come ogni altro tessuto, capace di dare qualsiasi tipo di versamento, questo essendo condizionato alla natura ed entità dello stimolo morboso. Risulta altresì che esula dal meccanismo genetico di tale versamento ogni modificazione dell'equilibrio elettrolitico e così ogni alterazione della composizione proteica e della forza oncotica del plasma. L'e. p. a. umano deve essere nettamente staccato per il meccanismo genetico tanto dagli edemi renali che da quelli cardiaci e infiammatori. Esso è sicuramente condizionato ad una brusca permeabilizzazione delle pareti capillari capace di improvvisamente insorgere e talora altrettanto bruscamente regredire e ciò sia detto, del tutto impregiudicato lasciando il meccanismo intimo di insorgenza di esso fenomeno

Talune particolarità del decorso clinico e così la composizione chimica dei liquidi risultanti fanno ravvicinare l'e. p. a. umano, all'edema di Quincke e alla coriza da fieno, ciò che per altro non permette di affermare nemmeno in via d'ipotesi che a tali apparenti affinità facciano o meno riscontro sostanziali somiglianze genetiche.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD. *Troubles des échanges nutritifs* Paris. Masson, 1926

ACHARD e LOEPER. Bull. et Mém. d la Soc. d. Hôp., pag. 429, 1902.

ANTONIAZZI. Arch. di Scienze Med., 1930

AUBEL et MAURIAC. Relazione al Congresso Francese di Medicina Interna, 1927.

AUBEL, MAURIAC et BOUTIRON. C. R. d. la S. d. Biol., p. 640, 1907, vol. 95, p. 592 e 1557, 1926.

BIERNAKI, MALYS, JARESB. Ibid. vol. 40, pag. 828, 1910.

BLIX. Upsala Lakäreförenings Förhandlingar, 1 settembre 1929.

BLUM. Presse Médicale, 29 settembre 1920.

BLUM et BROUN. C. R. d. la Soc. d. Biol., p. 640, vol. 96, 1927.

BLUM, AUBEL e HAUSKNECHT. Bull. d. la Soc. Méd d. Hôp., vol. 45, p. 1561, 1244, 1921.

BLUM, AUBEL R., LEVY. Ibid., vol. 45, pag. 1504, 1921.

BLUM e VAN CAULAERT. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., n. 25, 1925; C. R. de la Soc. d. Biol., p. 692, 634, 1925.

BLUM, VAUCHER e AUBEL. Ibid., vol. 86, p. 382, 1920.

CACURRI. Atti 36° Congresso di Med. Interna, 1930.

CHEMERY. Sém. Méd., pag. 409, 1908.

DUJARDIN-BEAUMETZ. Union Méd., n. 73, 1873.

FLEISCHER. Boll. d. Soc. Medico-fisica di Erlangen, vol. 10, n. 52, 1878.

GLASS. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., vol. 136, nn. 1-2.

GOVAERTS. C. R. d. la Soc. de Biol., vol. 89, p 678 e 680, 1923; Rel. al Congr. Franc. di Med. Int., 1927; C. R. de la Soc. de Biol., p. 441, 1925; Presse Méd., n. 65, 1929; C. R. de la Soc. de Biologie, vol. 99, p. 339, 1928; Bull. Ac. R. de Médecine de Belgique, vol. 9, p. 33, 1928.

HOESSLIN. *Das Sputum*. Springer, Berlin, 1921.

HUGONENQ e ENSELME. Presse Méd., 8 settembre 1926.

JACOBSON. Dissertation, Berlin, 1889.

KRAUS. Zeit. f. exp. Path., vol 14, pag. 302.

KOVACS. Wien. Klin. Woch., 1891, p. 41, n. 13.

LABBÉ, BITH e FERTICK. Bull. et Mém. de la Soc Méd. d. Hôp., 1921.

LAQUEUR e DE VRIES REILINGH. Zeit. f. Inn. Med., n. 5, 1920; Deutsch. Arch. f. Klin. Med., vol. 131, fasc. 5-6, 1920.

LESIEUR, FROMANT e ROCHAISE. Soc. Méd. d. Hôp., Lyon, 1911.

LOEB, ATCHLEY e PALMER. J. gen. Physiol., vol. 8, pag. 701, 1927.

LUISADA. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., vol. 132, nn. 5-6.

MAGNUS-LOEVY. Deut. Med. Woch., vol. 46, pag. 594, 1920.

MAYER. C. R. de la Soc. de Biol., pag. 377, 1905.

MELLI. Riforma Medica, n. 40, 1926; n. 12, 1927; Arch. di Pat. e Clin. Med., fasc. 5, 1922; Minerva Medica, n. 18, 1930.

MELLI e PISA. In corso di stampa su « Minerva Medica ».

MELL e TASSO. Rev. Belge d. Scienc. Méd., 3 marzo 1930.

ORTNER. Wien. Klin. Woch., 1899, n. 44.

PISA. Clinica Medica Italiana, n. 2, 1931.

SCRIBA, Deut. Arch. f. Klin. Med., vol. 36, pag. 328, 1885.

WALDVOGEL. Ibid., vol. 89, pag. 322, 1906.

WASMUTH. Therapie d. Gegenw., n. 8, pag. 376, 1909.

WIDAL, AMBARD e WEIL. Sém. Méd., 31 luglio 1912

WIDAL, BERNARD e VAUCHER. Ibid., 1911, p. 49.

WIDAL e JAWAL. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., p. 733, 1903; Journ. de Physiol. et de Path. Gén., p. 1107 e 1123, 19030; C. R. de la Soc. de Biol., vol. I, p. 436, 1904.

WIDAL e LEMIERE. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp., pag. 678, 1903.

WIDAL, LEMIERE, COTTONI. La Sém. Méd., pag. 325, 1911.

WIDAL, LEMIERE e A. WEIL. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., p. 641 e pag. 386, 1912.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÁ DI ROMA
Direttore inc.: prof. S. SILVESTRI.

La prova dell'acqua nella diagnostica funzionale del fegato

per il dott. ARNALDO POZZI.

Fin dal 1903 L. Ferrannini notando gli stretti rapporti intercedenti fra fegato e reni ed il fatto che in tutte le malattie epatiche è alterata la diuresi, riuscì a dimostrare, con il metodo crioscopico che in tutti i malati di fegato, senza evidente compromissione renale, si hanno profonde e serie modificazioni della diuresi comunemente attribuite allora soltanto ad alterazioni dell'attività glomerulare ed epiteliale del rene.

Più tardi Teissier considerò la prova della glicosuria fluorizinica come prova non solo della funzione dell'epitelio renale, ma anche e sopratutto della funzione epatica, mentre Chauffard e Castaigne nei malati di fegato rilevarono l'intermittenza dell'escrezione urinaria per fasi di attività e di inerzia del rene nella sua funzione eliminatrice.

Nel 1906 da Villaret, Gilbert e Lereboullet furono studiate le alterazioni del rendimento urinario più particolarmente nella sindrone di ipertensione portale, dove fu osservata opsiuria, anisuria ed oliguria.

Surmont, d'altra parte, richiamò l'attenzione sulla sindrome d'ipotensione portale, caratterizzata meccanicamente dalla diminuzione della quantità e quindi dalla tensione del sangue contenuto nel tronco portale.

Secondo Surmont i disordini meccanici dell'ipotensione portale a valle del fegato sono simili a quelli dell'ipertensione, perchè l'alimentazione dei canali sopraepatici è ugualmente compromessa per lo sbarramento a livello delle branche o del tronco della porta e per l'inaridimento del territorio drenato dalle sue radici.

Nell'ipotensione portale si hanno i sintomi circolatori e renali che Gilbert e la sua scuola hanno raggruppato sotto il nome di ipotensione od ipofleborrea sopraepatica: ipotensione arteriosa, tachicardia, piccolezza del polso, e del cuore che si adatta al minor volume di sangue proveniente dalle vene sopraepatiche (Carnot) piccolezza del fegato anche per diminuzione dell'acqua, esagerata facol à di assorbire i liquidi (avidità) da parte del tenue (avidità tenue o meseraica superiore) e del colon (avidità colica o meseraica superaica superiore, oliguria, talvolta albuminuria, secchezza della pelle e delle mucose, dimagramento per disidratazione generale dell'economia.

Dall'insieme di queste osservazioni che indicavano le varie turbe del metabolismo dell'acqua negli epatici, rimase dunque fissato, pur non conoscendone ancora il meccanismo di azione, che il fegato doveva avere un posto importante nei fenomeni di idroregolazione dell'organismo.

Nel 1923 Adler tentò per primo di determinare dal punto di vista clinico i disturbi dell'economia dell'acqua nelle malattie di fegato, praticando negli epatici le prove della diluizione e della concentrazione di Volhard.

In una parte dei casi egli cercò anche di determinare la entità e la durata della diluzione del sangue.

Adler potè vedere che mentre nei casi leggeri del così detto ittero catarrale non esistono alterazioni della secrezione dell'acqua, nei casi gravi si nota, in coincidenza con la fase acuta della malattia, una diuresi insufficiente accompagnata da una cattiva secrezione.

Tali alterazioni decorrono in rapporto inverso al decorso della malattia e pertanto a misura che l'ittero regredisce, il potere di secrezione dell'acqua torna gradualmente alla norma. Nei casi di cirrosi epatica Adler notò ugualmente alterazioni del ricambio dell'acqua, mentre nei casi di colelitiasi le condizioni di secrezione erano normali o quasi.

In un caso di carcinoma della cistifellea con metastasi diffuse nel fegato senza ascite, fu pure notata grave alterazione della diuresi.

Le osservazioni di Adler furono confermate da Pollitzer e Stolz riguardo all'ittero catarrale e sifilitico. Tali autori inoltre determinarono la perdita di peso nelle 24 h. in seguito ad un diuretico. Sotto l'azione di un diuretico nell'uomo sano, per aumentata diuresi si ha perdita di liquido individualmente diversa, e quindi diminuzione di peso. Gli AA. hanno chiamato questa quantità di liquido, che durante gli esperimenti era il liquido di riserva, *acqua residuale* ed hanno veduto che mentre l'uomo normale reagisce al Novasurol con una diminuzione di peso in 24 h. fra 0 e 1000 gr., nell'ittero il peso diminuisce fra 1500 e 3500 gr. Essi conclusero quindi che l'effetto dell'intervento attivo del fegato sul ricambio dell'acqua è dimostrato da un lato dal rallentamento della diuresi che si ha negli epatici (opsiuria di Gilbert e Lereboullet, osservata anche da Adler) e dall'altro dall'aumento dell'acqua residuale nell'organismo, indicato dalla diminuzione di peso prodotta dal Novasurol in 24 h.

Le ricerche di Adler e le conferme di Pollitzer e Stolz venivano dunque a stabilire non solo che in ogni caso di lesione della cellula epatica esistono alterazioni del ricambio dell'acqua, ma tali alterazioni essendo tipiche e costanti possono considerarsi come *esponenti* di alterata funzionalità epatica.

Siffatte affermazioni non potevano mancare di destare vivo interesse, in vista sopratutto delle difficoltà e delle imprecisioni di cui può dirsi ancora oggi sia avvolta l'esplorazione funzionale del fegato.

A misura infatti che le nostre conoscenze di fisiologia sono progredite, molte delle grandi funzioni del fegato, non sono più apparse riservate esclusivamente a quest'organo: nell'elaborazione dell'urea, nel metabolismo del glucosio, nella fissazione di alcune sostanze coloranti occorre tener conto oltre che della cellula epatica dell'intervento di altri fattori ed oltre a ciò l'essere in giuoco il rene, il pancreas, il tessuto reticolo endoteliale, fa sì che non sempre si ha la sicurezza di esplorare esclusivamente l'affezione della cellula epatica. Per tali ragioni ben pochi infatti sono i metodi di esplorazione funzionale del fegato, di cui il valore abbia potuto ancora oggi resistere alle diverse critiche, e anche di quelli rimasti in uso, la sensibilità non è eguale poichè mentre alcuni rivelano il minimo disturbo funzionale, altri invece non dànno risultato positivo che nelle grandi insufficienze epatiche.

Ma v'ha di più: anche i migliori di questi metodi, pur facendo riconoscere una lesione del fegato, non permettono di misurarne l'intensità e di apprezzarne la gravità, quindi mancano di qualsiasi indicazione prognostica.

Lo studio del ricambio idrico negli epatici, sarebbe invece adatto a fornire tali importanti criteri funzionali diagnostici e prognostici e la prova dell'acqua, come già detto, potrebbe essere sufficiente allo scopo.

La praticità di questa prova e l'utilità che la clinica potrebbe trarre dall'acquisizione di un semplice e sicuro metodo di esplorazione funzionale epatica, ci hanno indotto ad assicurarci personalmente del fenomeno e quindi a praticare sistematicamente la prova dell'acqua negli ammalati di fegato capitati alla nostra osservazione.

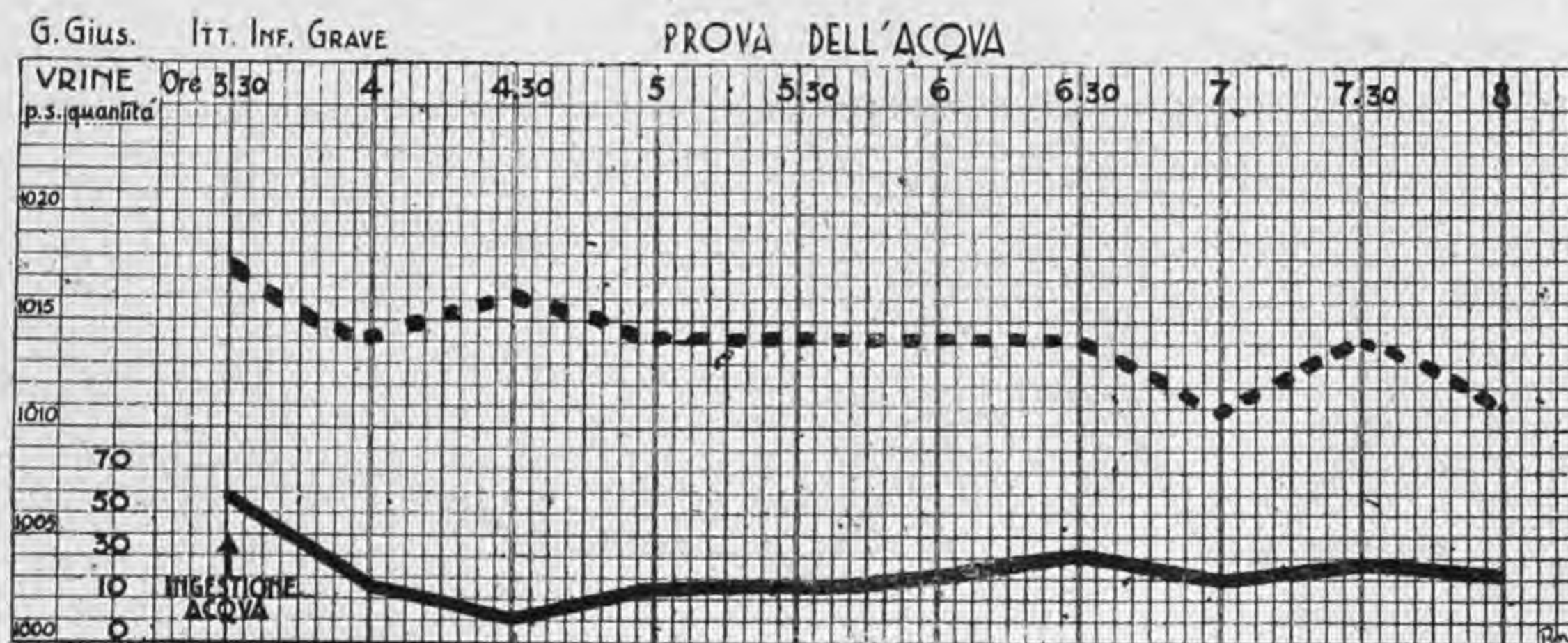
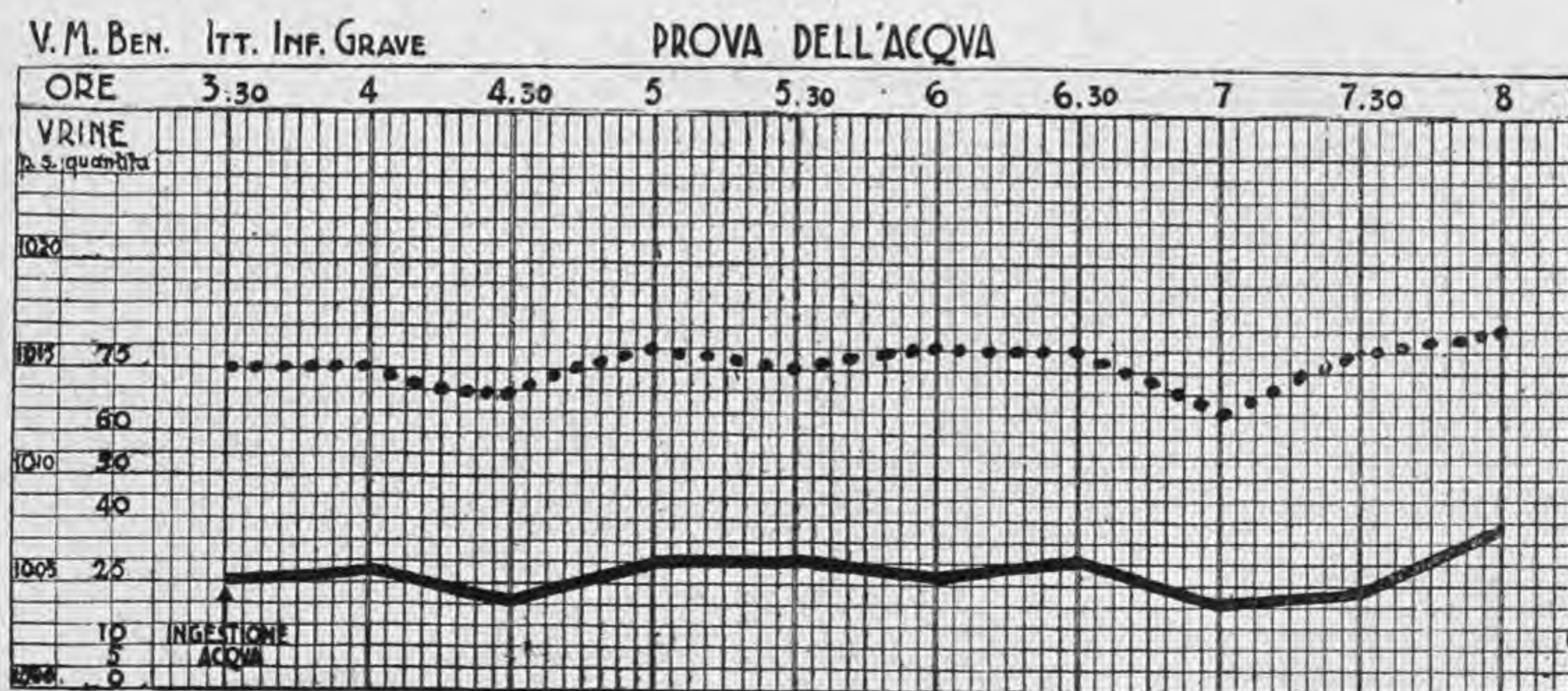
I casi da noi studiati riguardano malati di ittero infettivo, ittero luetico, cirrosi epatica in vario stadio, coletiasi, ittero emolitico.

Con contemporanei esami delle urine e dei residui azotati nel sangue, ci assicuravamo che in tali infermi non esistessero segni di insufficienza renale, dopodichè praticavano la prova dell'acqua, secondo la tecnica abituale, somministrando cioè 500 cm.$_3$ di H_2O e raccogliendo poi le urine di mezz'ora in mezz'ora.

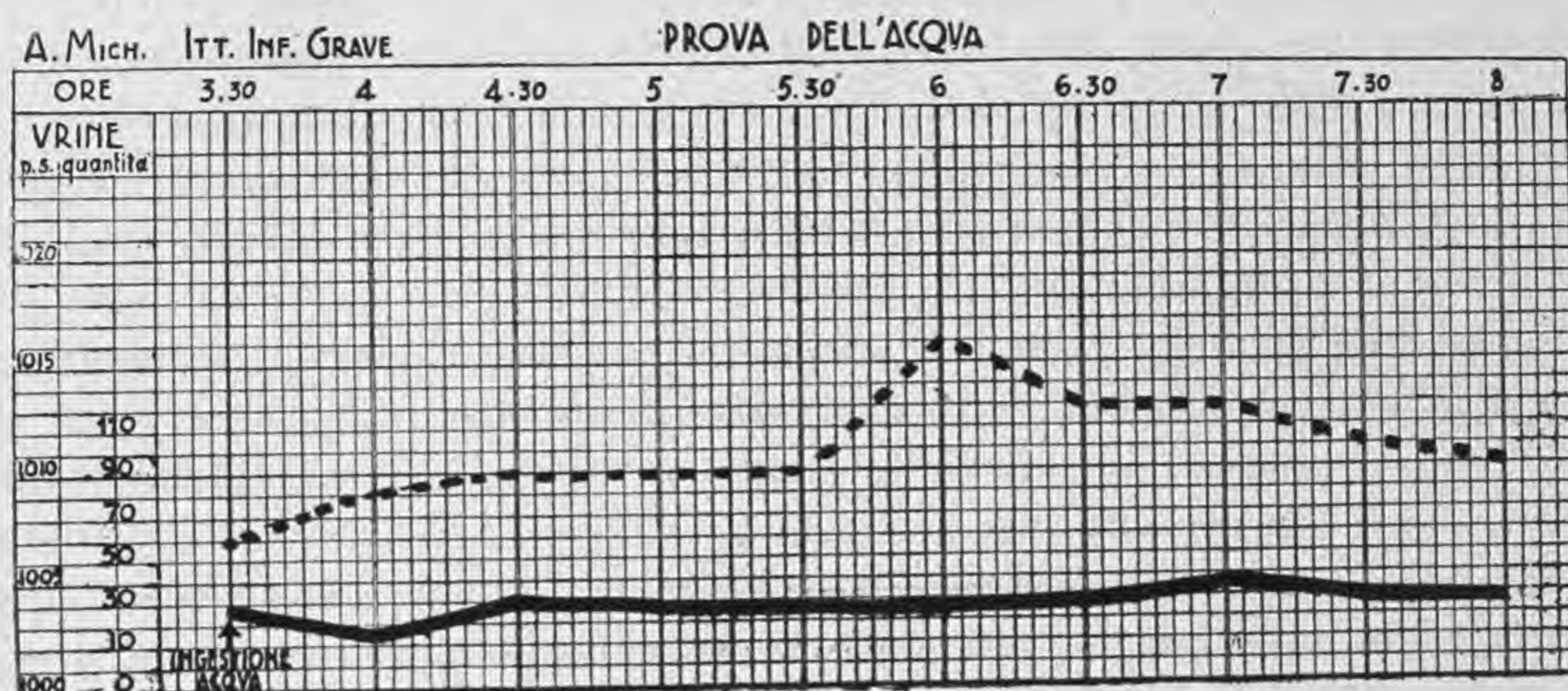
Noi abbiamo potuto vedere che negli itteri infettivi gravi, ma senza dimostrabile compromissione renale, la somministrazione di acqua non viene seguita da alcuna modificazione nè della curva della quantità emessa, nè della curva del peso specifico, per cui è chiara la ritenzione completa dell'ac-

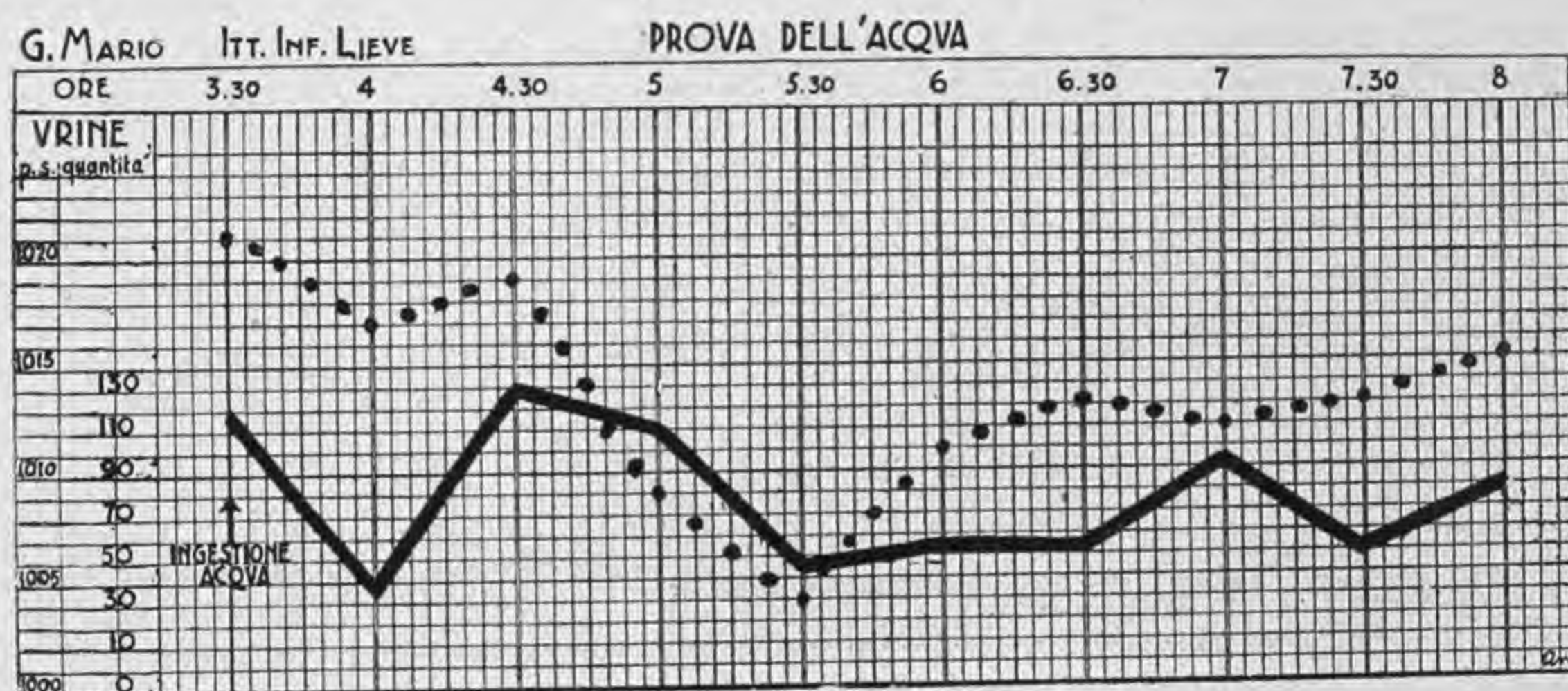
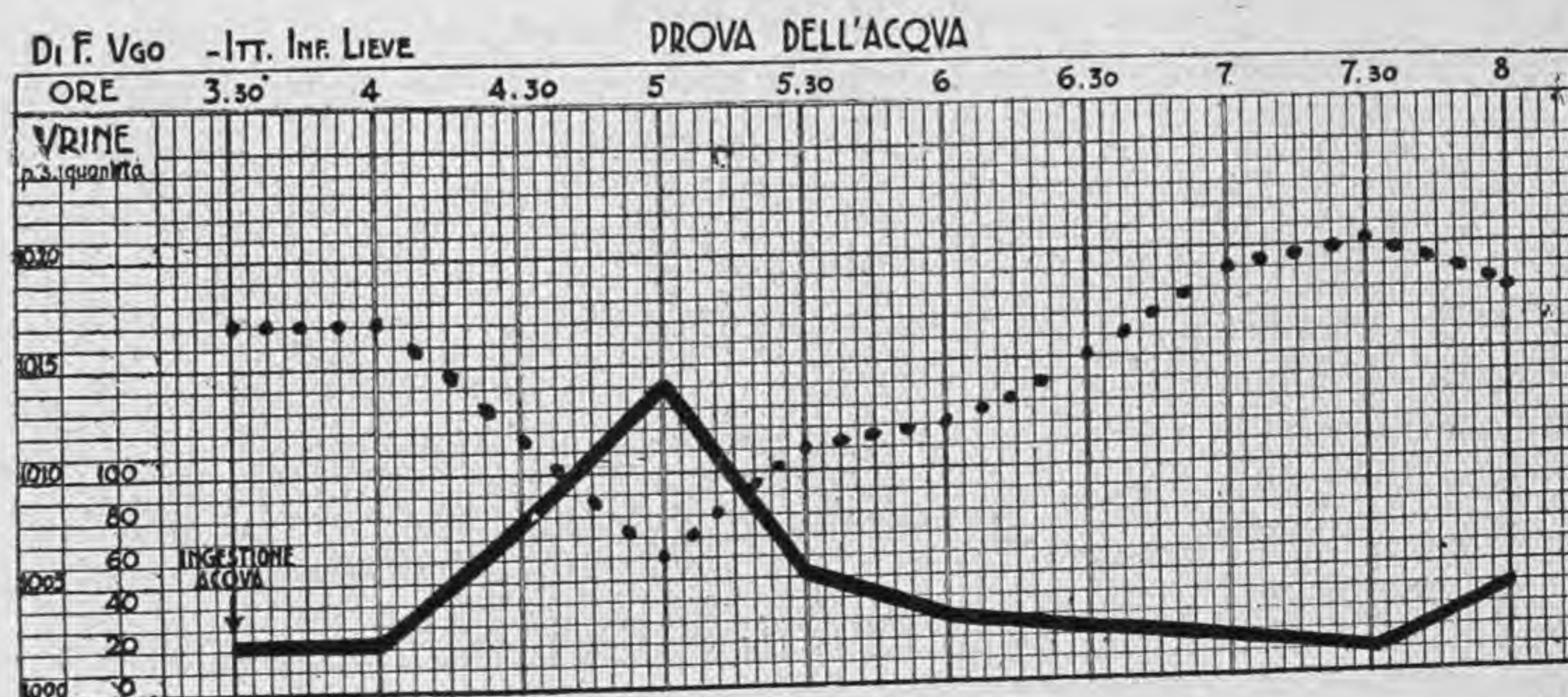
G. Gius. Itt. Inf. Grave — PROVA DELL'ACQVA

Graf. 1.

V. M. Ben. Itt. Inf. Grave — PROVA DELL'ACQVA

Graf. 2.

qua, (grafiche 1, 2, 3) mentre negli itteri infettivi lievi la prova dell'acqua fornisce una curva pressochè normale, per il tempo di emissione e per il

peso specifico, pur mettendo in evidenza un certo grado di ritenzione (grafiche 4-5).

GRAF. 3.

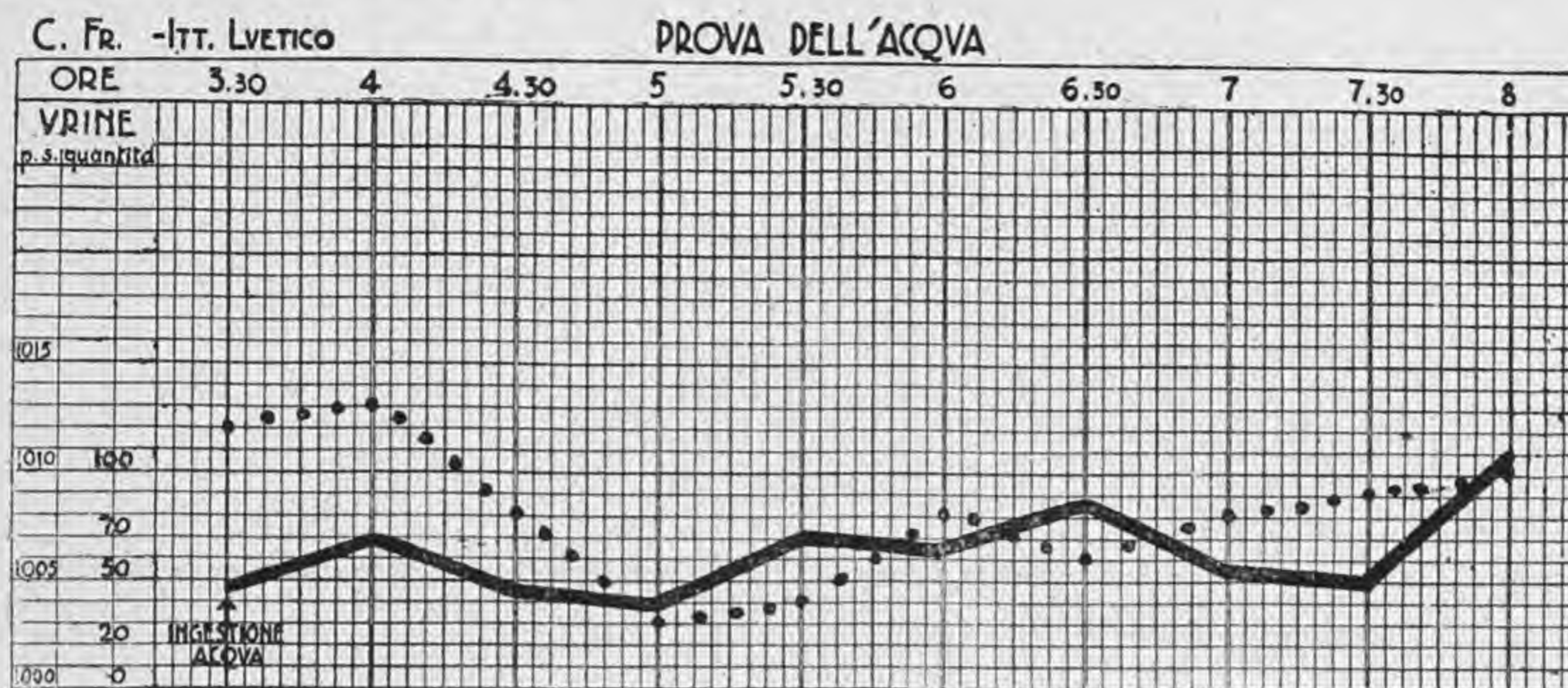
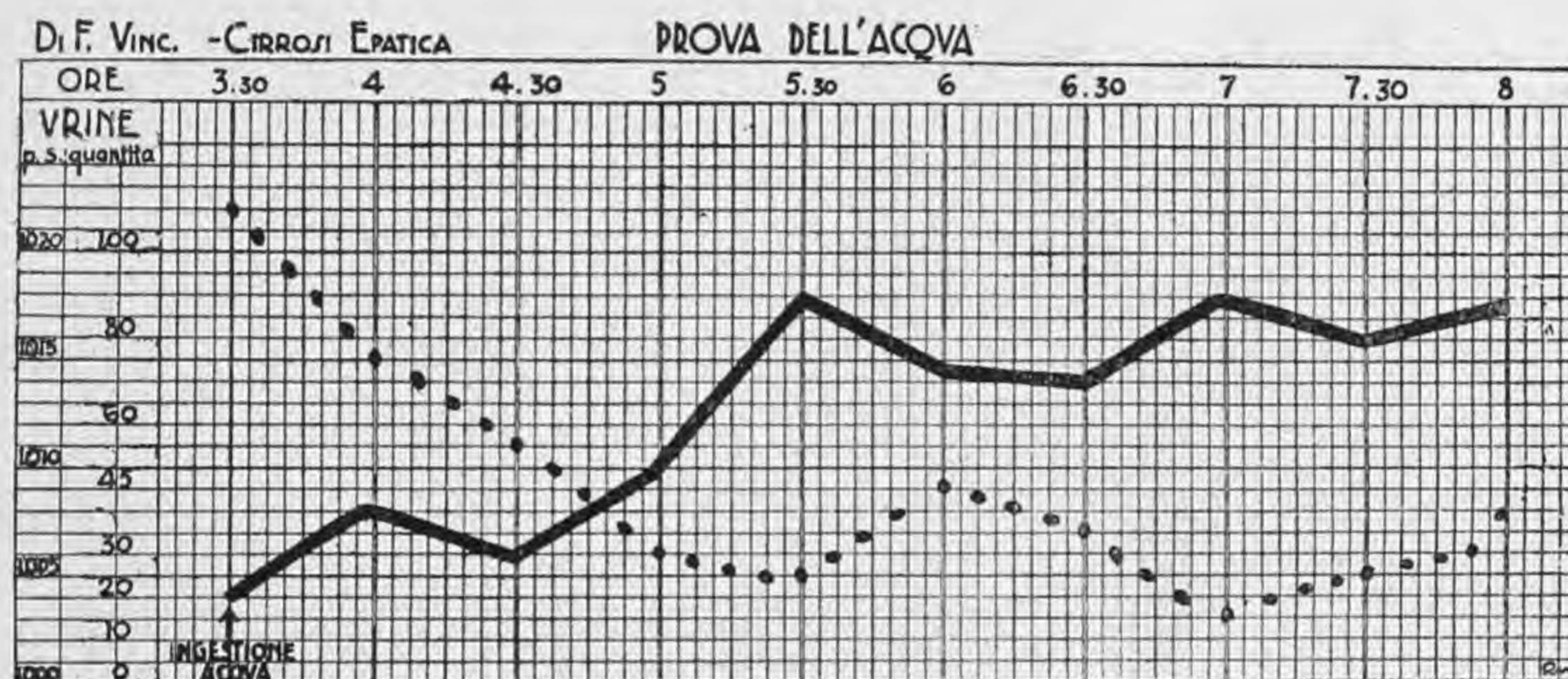
Negli itteri luetici la prova dell'acqua dimostra che non vi è ritenzione totale, come negli itteri infettivi gravi, ma esiste però un'eliminazione ritar-

GRAF. 4.

GRAF. 5.

data, poichè l'acqua introdotta viene eliminata nella sua totalità solo dopo 4 ore (grafica n. 6).

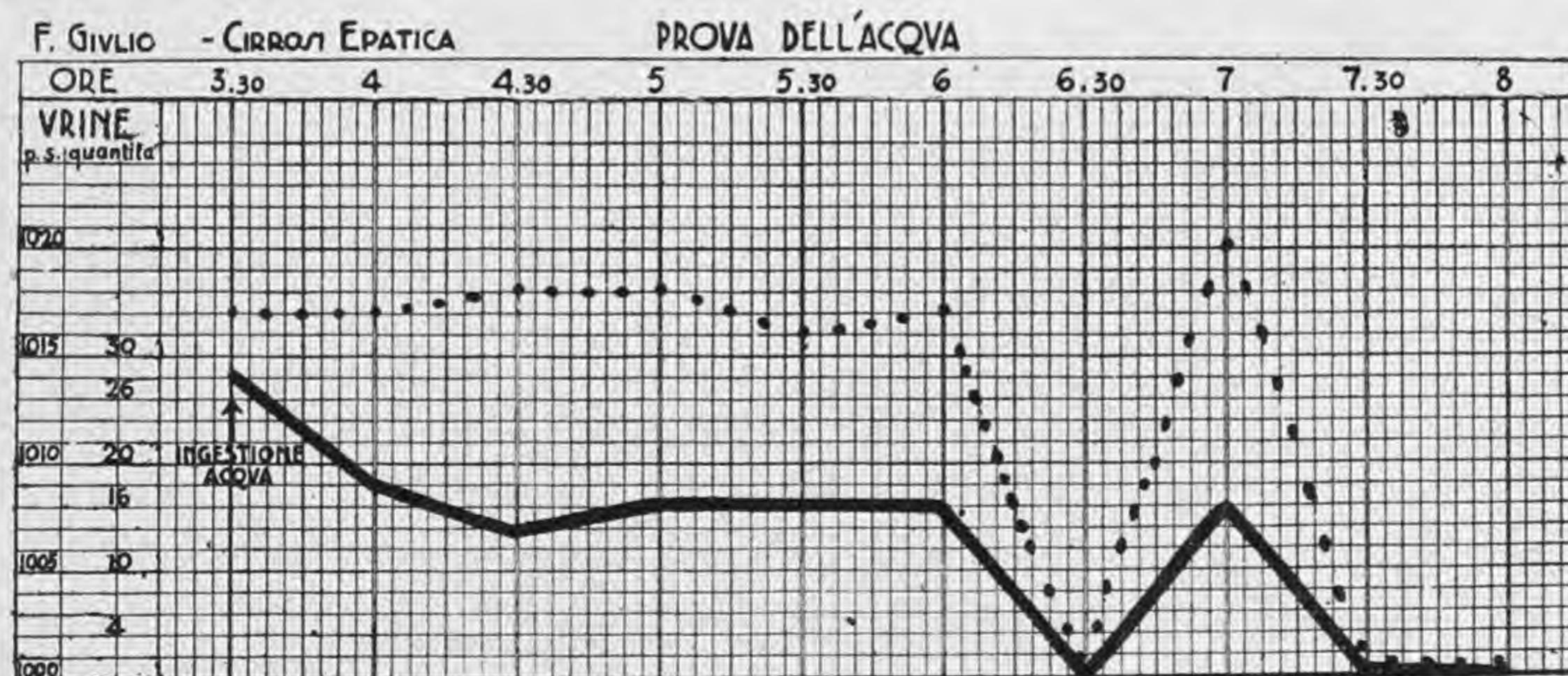
Infine nelle cirrosi epatiche, mentre nei casi iniziali senza ascite l'acqua introdotta viene emessa con ritardo (graf. n. 7), nei casi avanzati si ha ritenzione completa (graf. 8-9-10).

C. FR. - ITT. LUETICO PROVA DELL'ACQUA

GRAF. 6.

DI F. VINC. - CIRROSI EPATICA PROVA DELL'ACQUA

GRAF. 7.

Nei casi di colelitiasi, di ittero emolitico (graf. 11 e 12) la prova dell'acqua risulta normale.

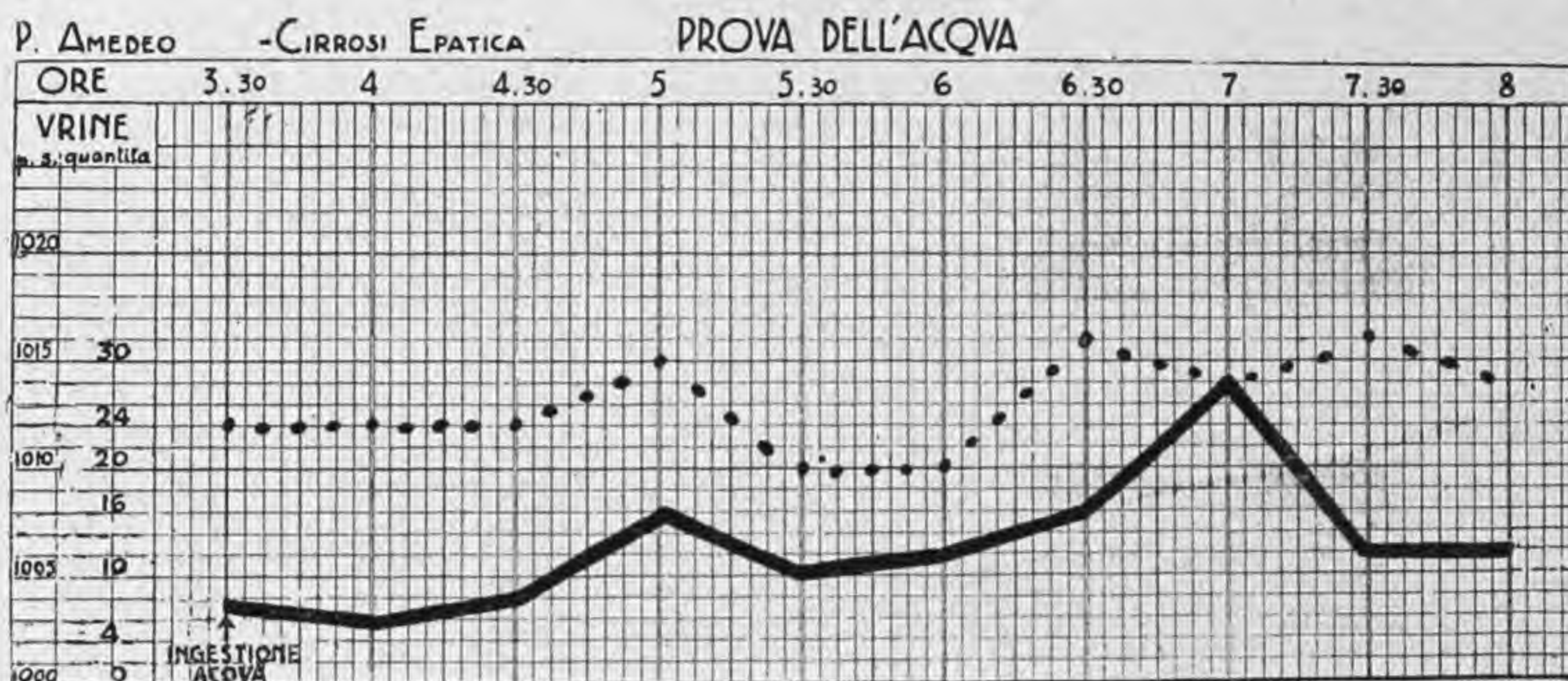
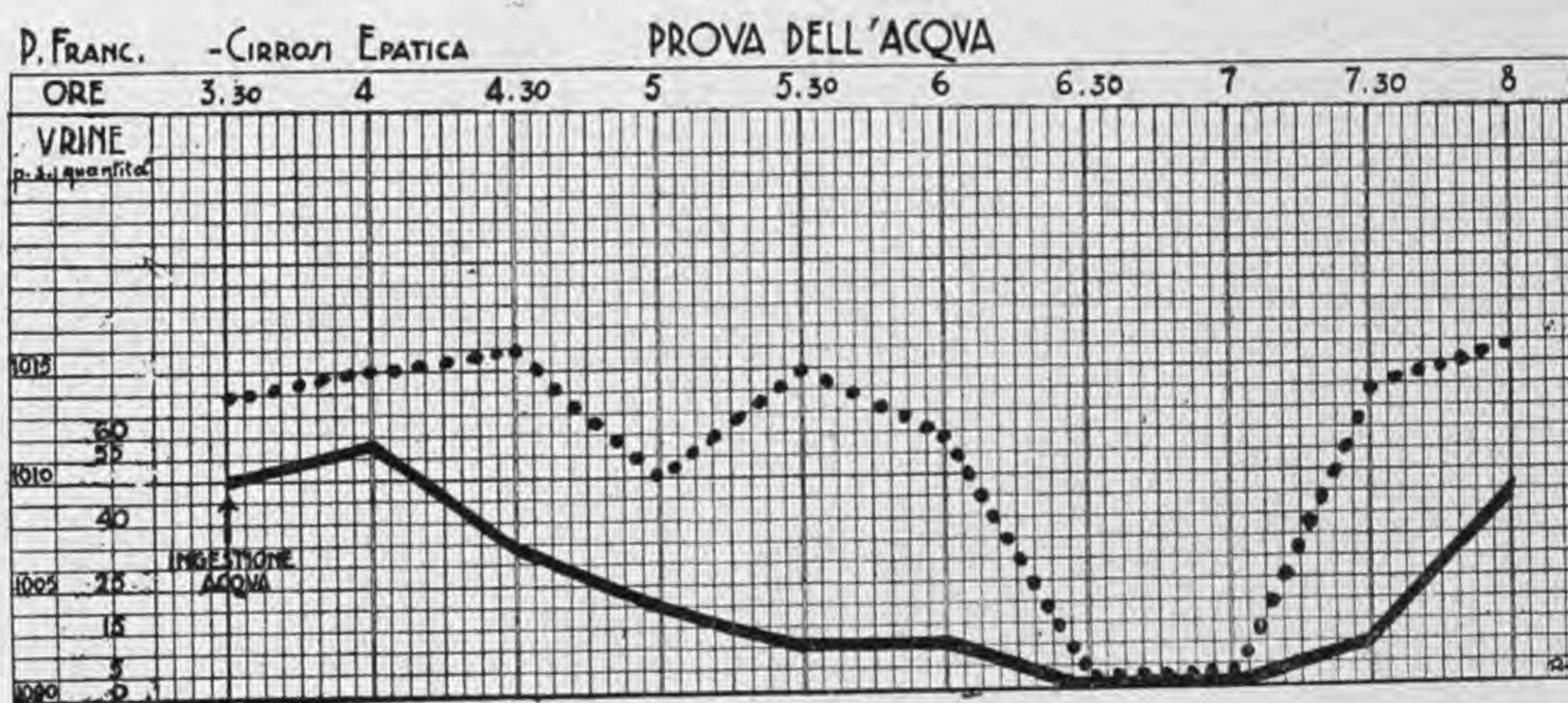
F. GIULIO - CIRROSI EPATICA PROVA DELL'ACQUA

GRAF. 8.

Tali alterazioni del ricambio idrico negli epatici sono parallele al decorso clinico della malattia e noi abbiamo potuto controllare tale affermazione

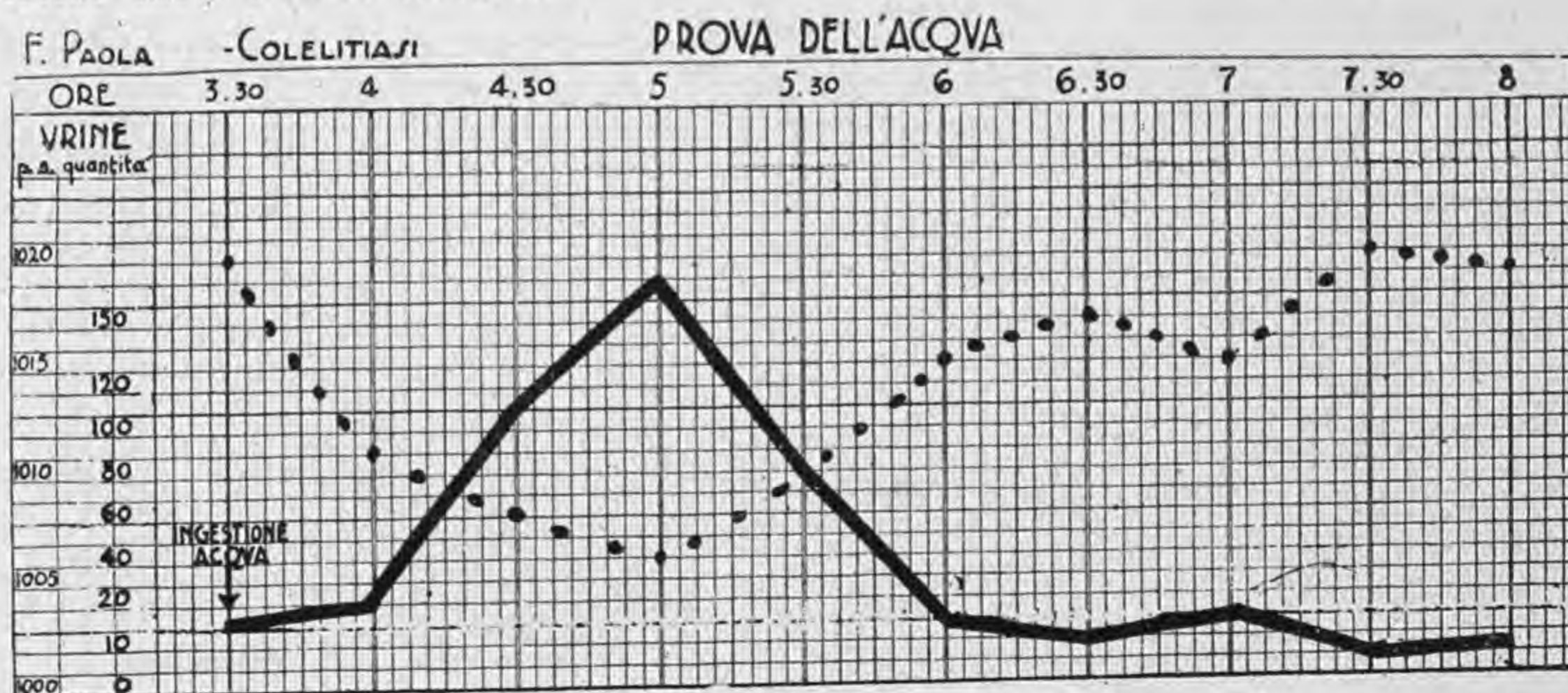
(Adler) perchè ripetendo la prova dell'acqua a misura che le condizioni dell'ammalato indicano un miglioramento della funzionalità epatica, anche la curva di eliminazione dell'H_2O introdotta, gradualmente riprende il rit-

P. AMEDEO -CIRROSI EPATICA PROVA DELL'ACQVA

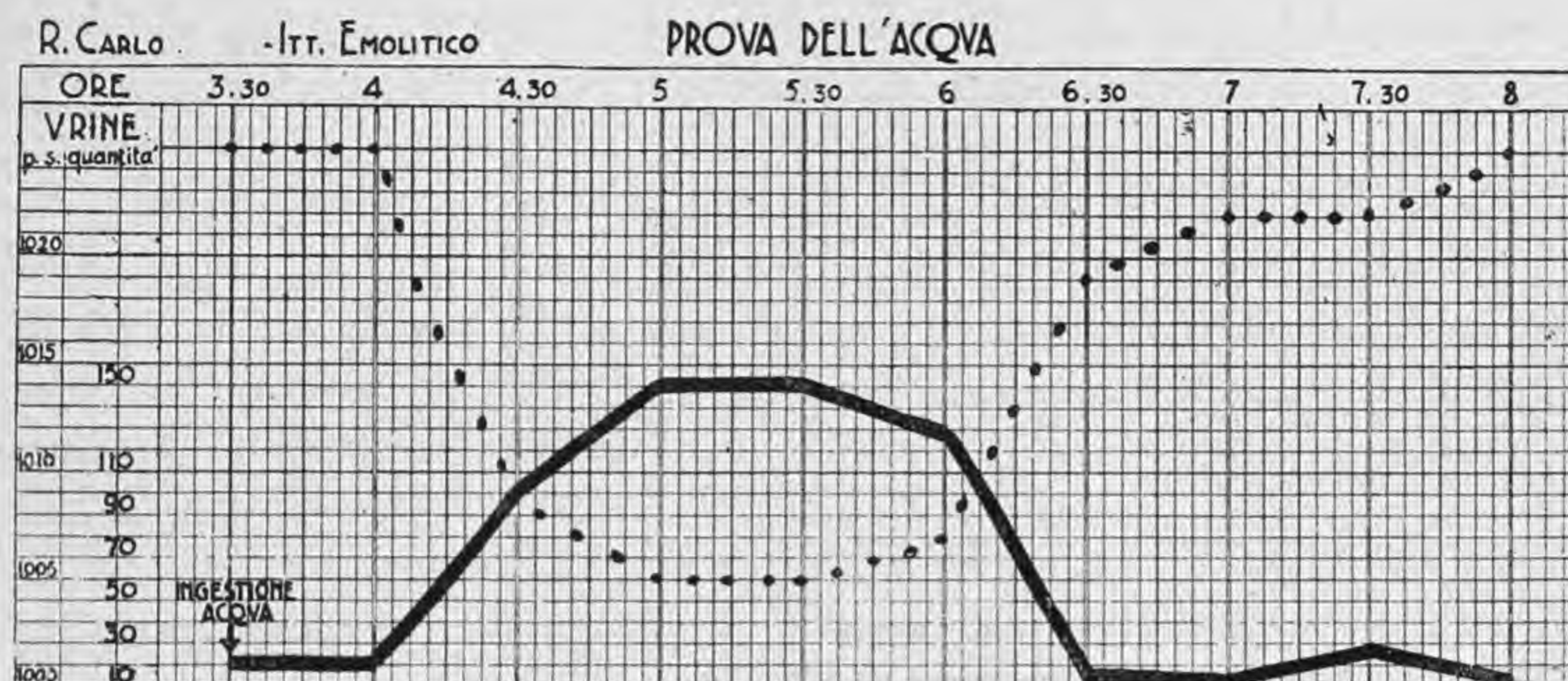
GRAF. 9.

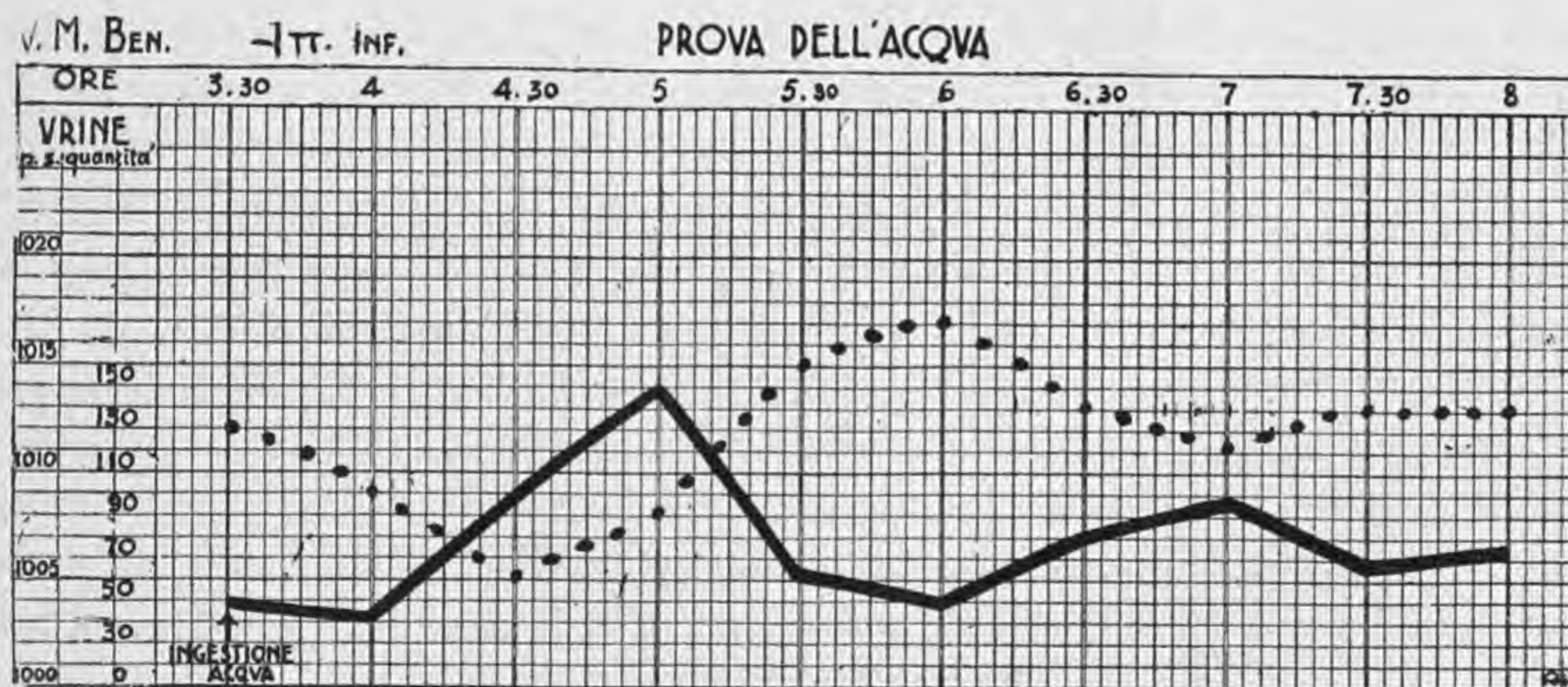
P. FRANC. -CIRROSI EPATICA PROVA DELL'ACQVA

GRAF. 10.

mo normale, come è facile vedere controllando la graf. n. 2 e la graf. n. 13, riferentisi allo stesso malato.

F. PAOLA -COLELITIASI PROVA DELL'ACQVA

GRAF. 11.

Già l'osservazione di tali dati era dunque sufficiente a dimostrare come in realtà la prova dell'H_2O nei malati di fegato possa avere grande importanza

per esplorare la funzionalità epatica, ma noi abbiamo voluto saggiare anche quale fosse la sua sensibilità, eseguendo negli stessi malati e contemporaneamente ad essa la prova dell'emoclasia digestiva e la ricerca dell'urobilina

Graf. 12.

e dei pigmenti biliari nelle urine, ricerche semplici, ma che secondo i concetti espressi da molti AA., fra cui il più autorevole quello di Brulé, sono ancora da considerarsi come le più sensibili e quindi come le più adatte a rivelare la minima turba funzionale del fegato.

Graf. 13.

Orbene in base a tali controlli, noi possiamo dire non solo di aver trovato una corrispondenza netta fra i risultati di tali prove, come risulta dalla tabella che segue, ma a parer nostro, la prova dell'acqua può ritenersi ancora più sensibile delle altre, avendo constatato che in casi di ittero infettivo, volti a guarigione e nei quali già la prova dell'emoclasia digestiva era negativa e nelle urine non v'era più traccia di urobilina e di pigmenti biliari, ma solo permaneva lieve subittero delle sclere, la prova dell'acqua dimostrava ancora una curva di eliminazione ritardata.

	Prova dell'acqua	Emoclasia digestiva	Esame urine				Azotemia
			Urobilina	Pig. bil.	Albumina	Sedimento	
G. Gius., ittero infettivo grave .	ritenz. compl.	+	++	+	tracce	—	0.45 ‰
V. M. Ben., ittero infett. grave .	ritenz. compl.	+	++	+	tracce	—	0.36 ‰
A. Michele, ittero infett. grave .	ritenz. compl.	+	++	+	—	—	0.38 ‰
G. Mario, ittero inf. lieve	elimin. rit.	+	+	+	—	—	0.42 ‰
Di F. Ugo, ittero inf. lieve . . .	elimin. rit.	—	ass.	ass.	—	—	0.41 ‰
C. Francesco, ittero luetico	elimin. rit.	—	+	ass.	—	—	0.41 ‰
Di F. Vincenzo, cirrosi epatica .	elimin. rit.	—	+	ass.	—	—	0.32 ‰
F. Giulio, cirrosi epatica	ritenz. compl.	+	++	+	+	—	0.48 ‰
P. Amedeo, cirrosi epatica	ritenz. compl.	+	++	+	tracce	—	0.45 ‰
P. Francesco, cirrosi epatica . . .	ritenz. compl.	+	++	+	+	—	0.38 ‰

***

Subito dopo l'acquisizione che il fegato aveva capitale importanza sull' idroregolazione dell' organismo, naturalmente si cercò di indagarne il suo meccanismo d' azione. Le ricerche in proposito sono state diverse e numerose, ma il problema si trova ancora sulla tavola, perchè le opinioni degli autori sono quanto mai discordi. Alcuni di essi infatti attribuiscono al fegato un'azione puramente meccanica nel senso che esso trovandosi a cavaliere della circolazione portale e della circolazione generale, costituirebbe una barriera contro l'invasione dell'H_2O venuta dall'intestino, che tende a fare irruzione nella circolazione generale.

Esso agirebbe quindi come il maggior organo parenchimatoso del corpo, come un grande deposito di acqua e di sangue capace di regolare la diffusione dell'acqua e del sangue. Tale scopo verrebbe raggiunto con mezzi di sbarramento nelle vene del fegato, che, secondo Pick e Wagner, fanno aumentare la pressione del sangue proveniente dai rami della porta: stasi ed ingrossamento del fegato, aumento di produzione di linfa epatica ed ipodremia. Per tal modo quando vi è insufficienza epatica e si determina così un disturbo del metabolismo dei proteici, ne consegue uno sbarramento venoso, donde risulta il passaggio di una certa quantità di acqua dai vasi negli spazi linfatici (Lamson e Roca); si ha così uno spostamento di masse dal sangue verso i tessuti, ciò che ha per effetto una sensibile diminuzione di diuresi (Pick, Agnoli).

La concezione della barriera epatica non mancherebbe di un substrato anatomico e di controlli fisiologici avendo Arey e Simmonds messo in evidenza nelle vene sopraepatiche del cane e del gatto (animali carnivori) la presenza di fibre muscolari, circolari che rimpiccioliscono notevolmente il volume delle vene con la loro contrazione, e fisiologicamente essendo stato notato un comportamento diverso dell'acqua negli erbivori (sprovvisti di barriera epatica) e nei carnivori (provvisti di barriera epatica).

Nei primi (conigli) l'iniezione nella vena giugulare di una quantità di liquido superiore 3 volte alla massa totale del sangue determina un edema

polmonare mortale, nei secondi invece si ha ingrossamento del fegato, gocce di liquido trasudano alla sua superficie, tutti gli organi in rapporto con la circolazione portale si congestionano e compare ascite.

Da Pick sarebbe stato anche studiato il meccanismo nervoso di questo sbarramento dal punto di vista farmacologico. Egli ha potuto vedere che l'eccitazione del vago ne determina la chiusura, l'eccitazione del simpatico l'apertura, e quindi l'istamina (sost. ecc. del vago) provoca nei carnivori spasmo delle vene sopraepatiche, congestione interna del fegato, diminuzione dell'apporto del sangue a livello del cuore, caduta della pressione arteriosa, mentre l'adrenalina (sost. eccit. del simpatico) fa rilasciare sempre nei carnivori le vene sopraepatiche e fa contrarre le vene portali, donde diminuzione del fegato, abbassamento della pressione osmotica, reflusso di linfa verso il sangue.

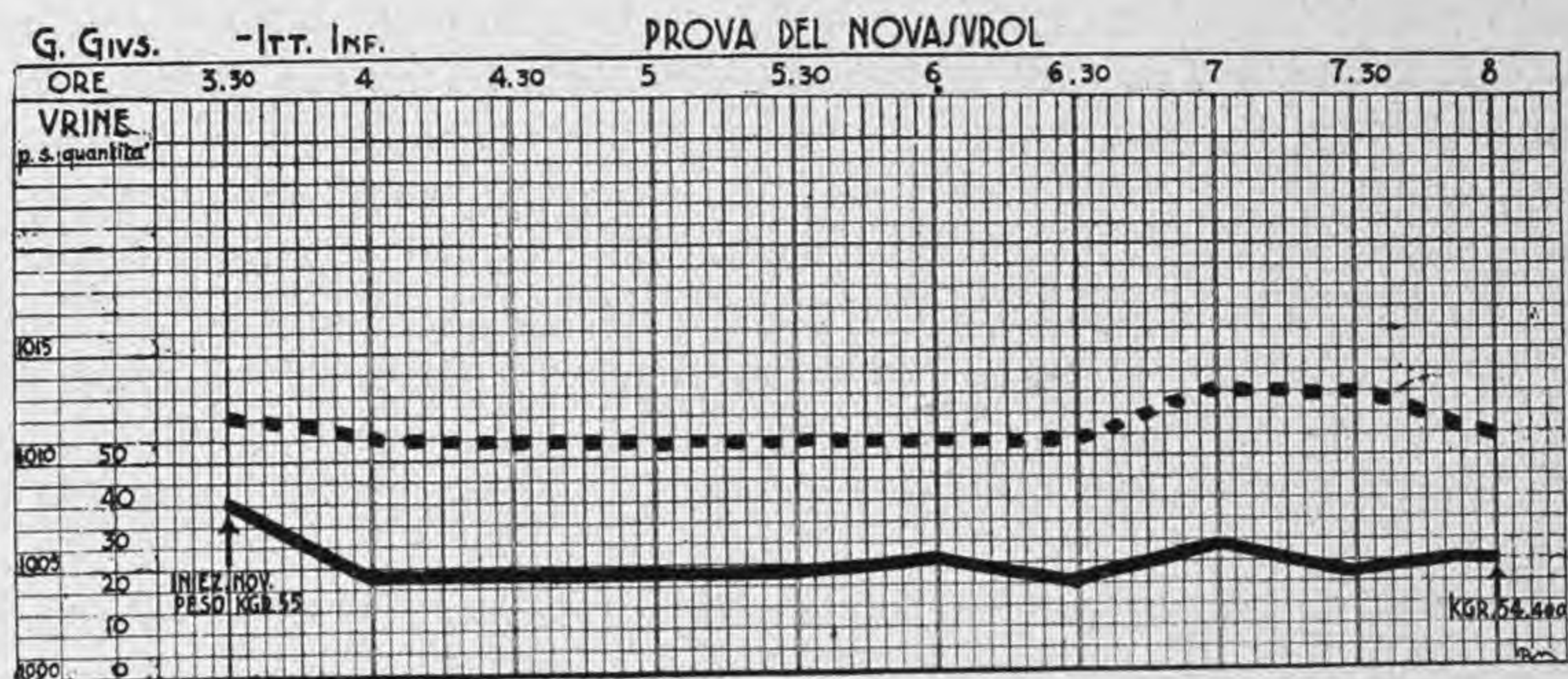
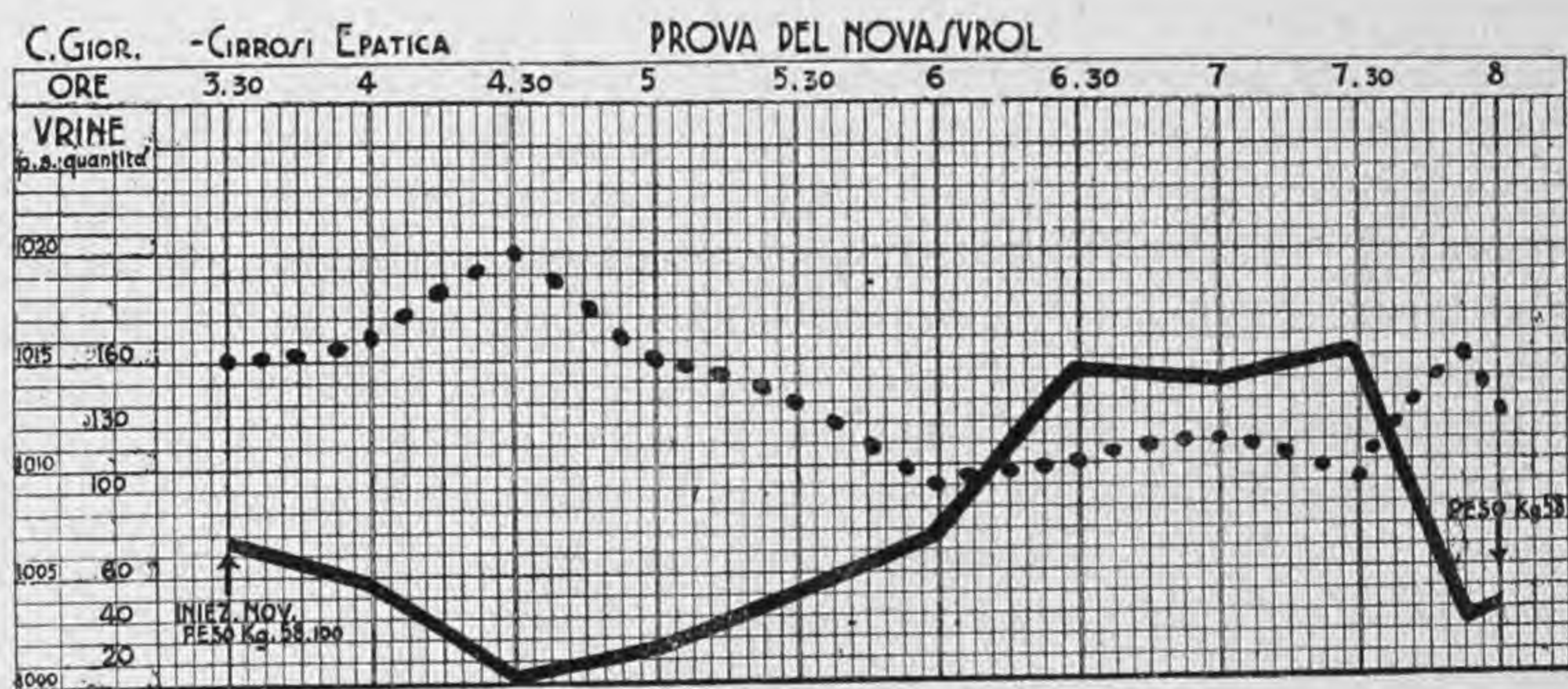
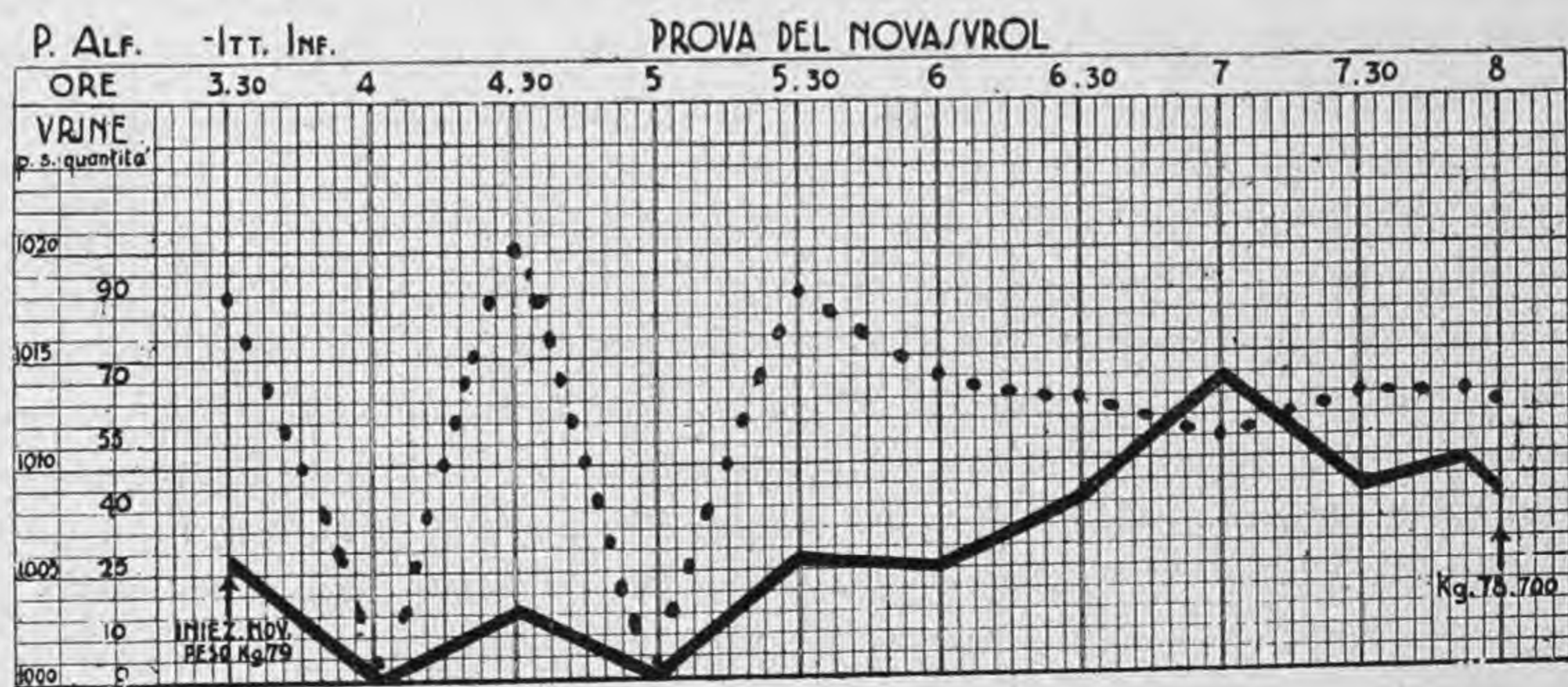
Nonostante il concetto dello sbarramento epatico avesse a suo sostegno così importanti ricerche anatomiche e fisiologiche, tuttavia da molti altri autori (Molitor e Pick, nonchè Pick e Wagner) è ritenuto invece che la regolazione del metabolismo dell'acqua avvenga nel fegato non soltanto per via meccanica, ma influenze ormonali (azioni chimiche a distanza) regolerebbero dal fegato la secrezione dell'acqua.

La questione sembrava entrata nella sua fase decisiva dopo le esperienze di Pollitzer e Stolz, inquantochè avendo tali AA. notato che sotto l'azione del Novasurol si aveva negli epatici la scomparsa dell'aumento del contenuto dell'H_2O dell'organismo (fenomeno riscontrato nei malati di fegato specialmente in quelli con ittero e da essi considerato come conseguenza della stimolazione della chiusura venosa, riconoscibile con una notevole diminuzione del peso del corpo di oltre 1000 gr.) non esitarono ad affermare che il Novasurol è capace di produrre inibizione del tono di chiusura delle vene sopraepatiche e determinare perciò l'aumento della diuresi.

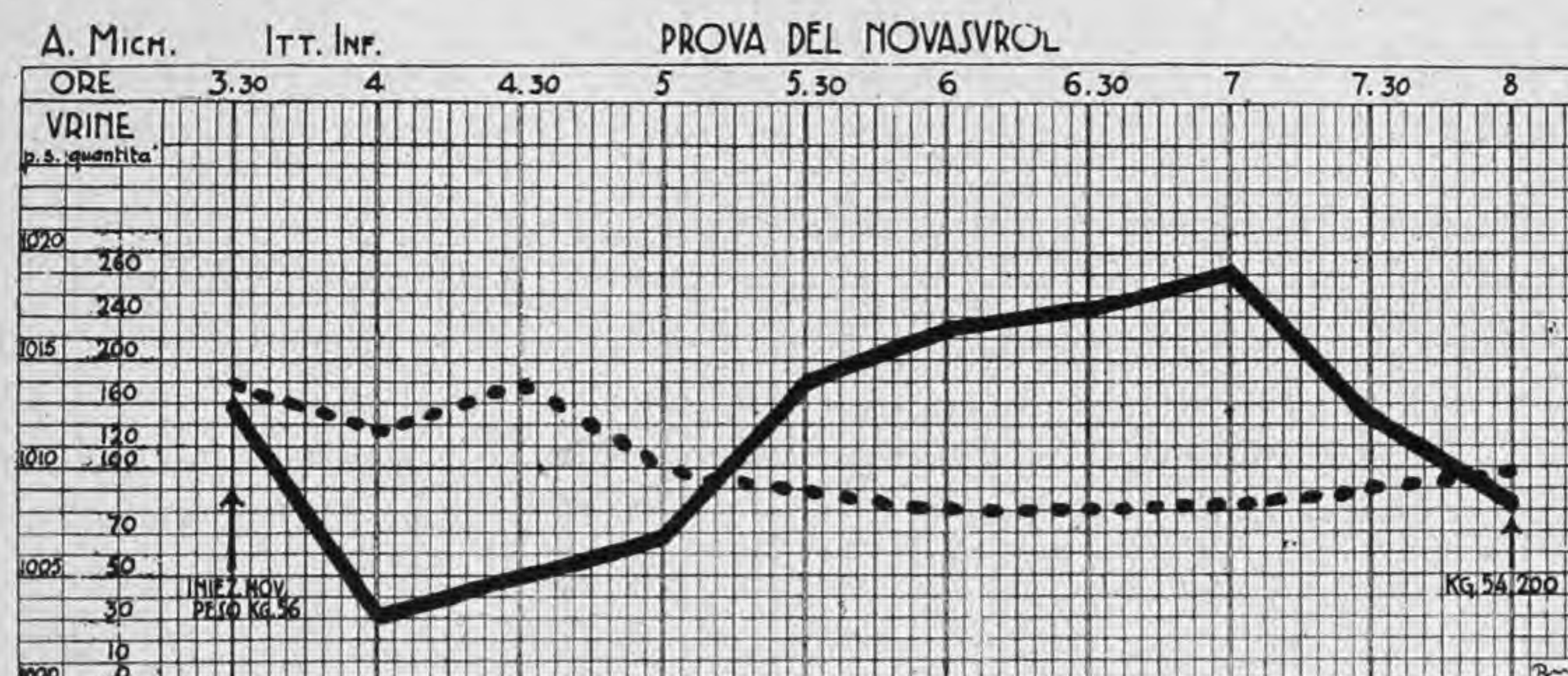
Successivamente Benedetti, mentre eseguiva uno studio sui diuretici mercuriali, ebbe modo in due casi di ittero di verificare l'esattezza dei risultati di Pollitzer e Stolz ed anzi in alcuni cirrotici con una prova di significato analogo, (cioè somministrando un litro d'acqua a digiuno e raccogliendo poi le urine ogni due ore) constatò ritardo di eliminazione che supera talora le 6-10 ore, mentre se parallelamente all'ingestione dell'acqua si inettano 2 $cm.^3$ di N. l'eliminazione avviene in tempo normale.

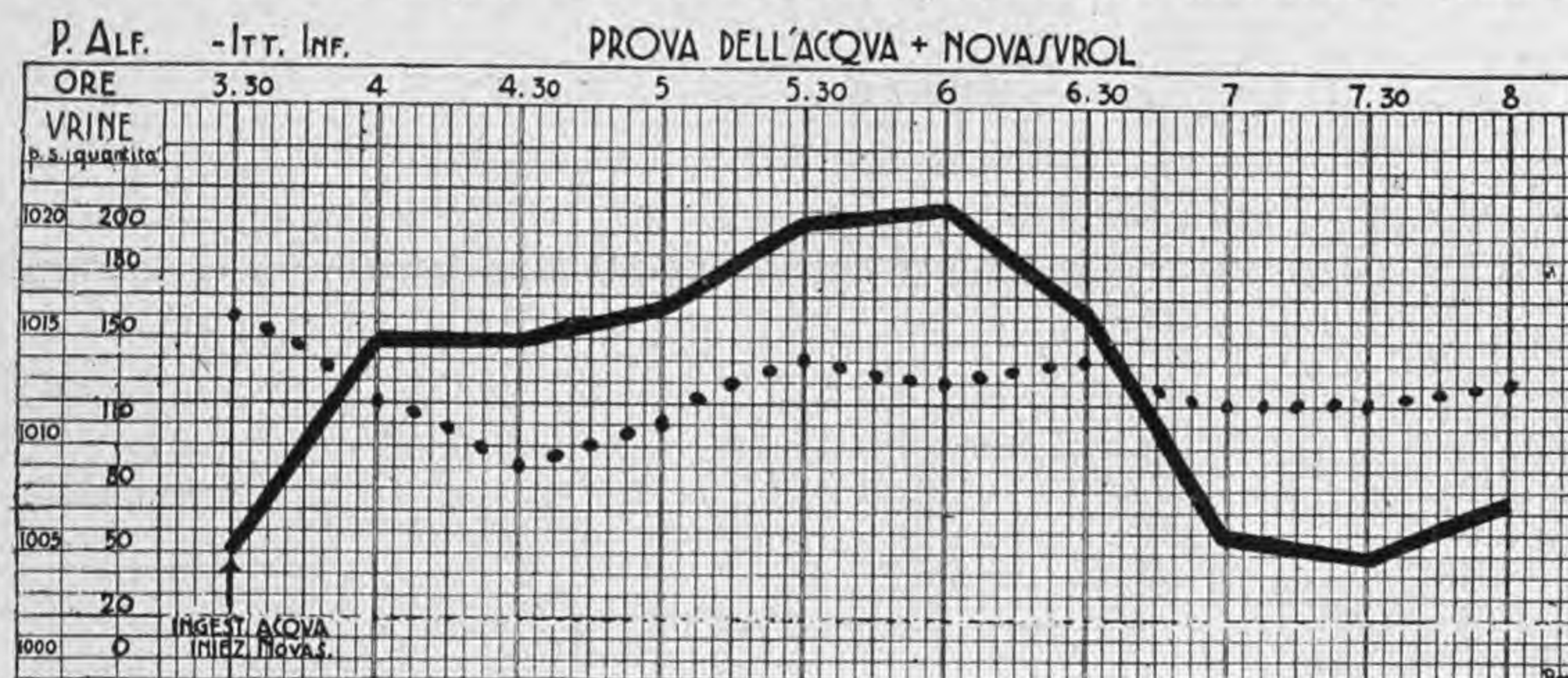
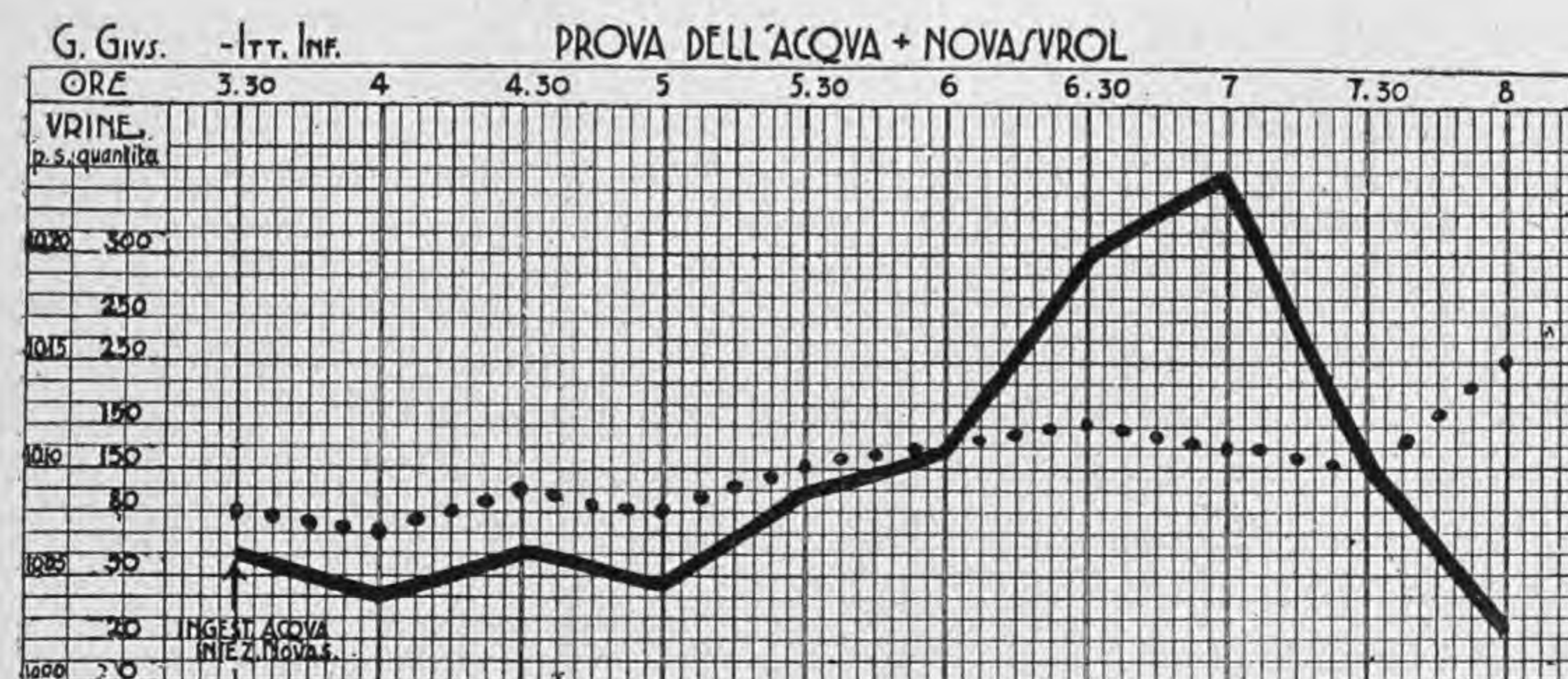
Winternitz però di recente, avendo controllato la prova del Novasurol di Pollitzer e Stolz ed avendo notato che solo in tre casi su 12 studiati si verificò in seguito al Novasurol una diminuzione di oltre 1000 gr. di peso (cioè una diminuz. sup. a quella nell'individuo normale) non solo sconsiglia di ritenere la prova del Novasurol adatta come diagnostica funzionale della regolazione del ricambio dell'H_2O da parte del fegato, ma ritiene dubbie le affermazioni di Pollitzer e Stolz circa l'azione inibente del tono della chiusura delle vene sopraepatiche da parte di tale diuretico, anche perchè dalle ricerche di Molitor e Pick è risultato che nei cani con fistola di Eck, paragonati ai controlli, non si determina alcuna differenza nell'azione diuretica.

Data la disparità di questi risultati, abbiamo creduto opportuno seguire anche noi ricerche in proposito ed abbiamo osservato la diuresi da Novasurol in alcuni epatici, ma dobbiamo subito dire che le nostre osservazioni non sono in grado di apportare alcun dato decisivo alla questione inquanto-

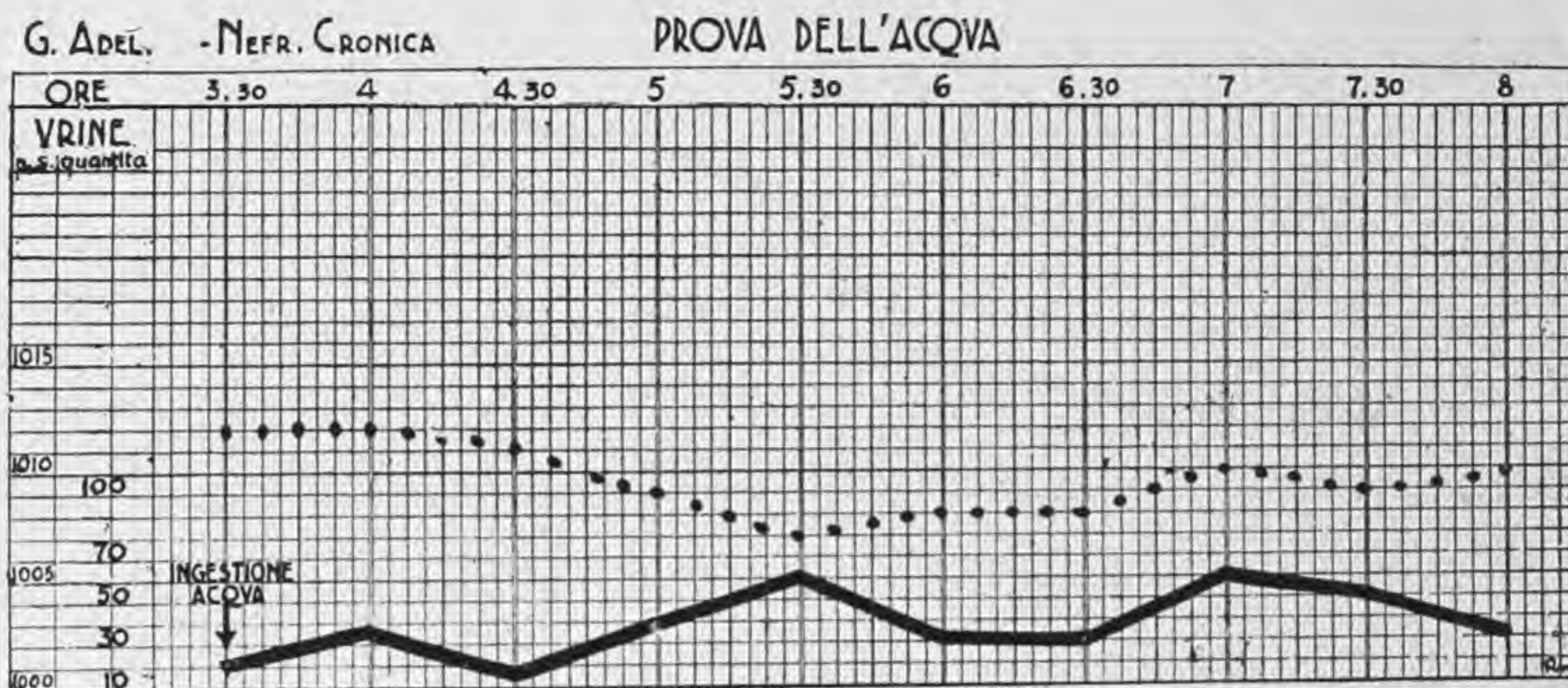
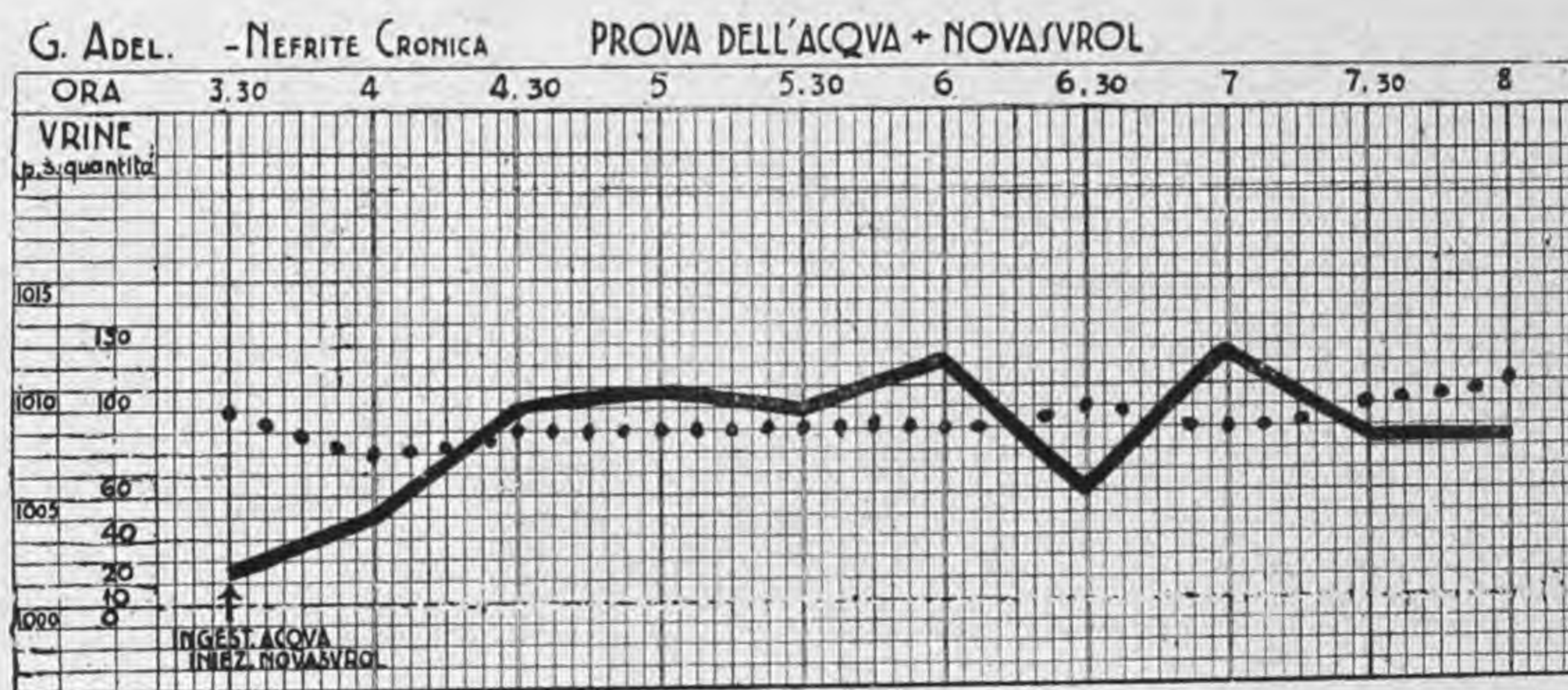
chè su 4 casi esaminati solo in un ittero infettivo grave il N. produsse una abbondante diuresi e una diminuzione del peso del corpo di kg. 1800 (grafiche 14, 15, 16, 17).

GRAF. 14.

GRAF. 15.

GRAF. 16.

Se però l'iniezione di N. viene eseguita contemporaneamente alla somministrazione di una notevole quantità di H_2O si osserva che in quegli stessi malati di fegato in cui la prova dell'acqua indicava una ritenzione completa,

sotto l'azione del N. si ha una diuresi prolungata (circa 1000 cm.³ di urina) per 500 cm.³ di acqua introdotta.

GRAF. 17.

Tale fatto osservato già da Benedetti nei cirrotici e da noi, anche negli itterici (graf. 18-19) e per cui si sarebbe portati ad attribuire senz'altro al

GRAF. 18.

GRAF. 19.

Novasurol un'azione diretta sul fegato, merita di essere preso in considerazione nello studio del meccanismo della diuresi, specialmente se messo in relazione con un altro importante fatto da noi osservato.

Se si esegue la prova dell'acqua in un paziente affetto da nefrite cronica, si ha, come è noto, ritenzione dell'acqua ingerita, ma se in un secondo tempo allo stesso malato si ripete la prova dell'H_2O aggiungendo un cm.³ di Novasurol, si può vedere come l'acqua ingerita viene lentamente (4 ore) ma totalmente eliminata, con un peso specifico costante di 1008 (graf. 20-21).

GRAF. 20.

GRAF. 21.

Ora, come interpretare questa diuresi in tal caso? Ed avendo constatato ciò anche nei malati di fegato, senza alcuna compromissione renale, come spiegare l'analogia dei risultati?

Rispondere esaurientemente a queste domande non è certo cosa facile, pur tuttavia sembra verosimile pensare che il rene, cronicamente alterato, sia capace di eliminare il sopra più di acqua lentamente senza oscillazione del peso specifico e che la diuresi ottenuta col N. nell'uno e nell'altro caso, sia espressione dello stimolo di tale diuretico sul fegato, organo regolatore del ricambio idrico dell'organismo.

D'altra parte questi esperimenti si possono verosimilmente mettere in rapporto con quelli eseguiti da Schafner e dai successivi autori sulla pressione oncotica.

Secondo questi autori il rene eliminerebbe con le urine quella quantità di acqua che non è stata incorporata dalle molecole albuminoidee e quindi si trova in circolazione come semplice acqua.

Com'è noto, secondo questi autori la posizione fisico chimica dell'acqua intra o extramolecolare, avrebbe notevole importanza nella ritenzione dell'acqua e nella formazione degli edemi, come pure nell'azione che i diuretici estrarenali hanno sulla diuresi stessa in condizioni fisiologiche e patologiche.

Sulla base di queste ipotesi è quindi anche possibile pensare che il fegato abbia la sua azione diuretica modificando la pressione oncotica dei tessuti, ossia modificando la quantità di H_2O che viene incorporata o no dalle molecole albuminoidee.

Qualunque possa essere, ad ogni modo, l'interpretazione esatta dei fatti soprannominati, rimangono sempre ben nette le seguenti conclusioni:

1) il fegato partecipa attivamente alla diuresi dell'acqua;

2) la prova dell'acqua, permettendo di analizzare minutamente le alterazioni del ricambio idrico negli epatici, a rene normale, può ritenersi come ottimo mezzo di esplorazione funzionale del fegato e la sua applicazione in clinica può riuscire utile per le indicazioni oltrechè diagnostiche anche prognostiche ch'essa può fornire sullo stato della funzionalità epatica.

RIASSUNTO.

Premesso che il fegato ha parte attiva nel ricambio idrico dell'organismo, l'A. ha praticato sistematicamente la prova dell'acqua in alcuni malati di fegato ed ha potuto vedere che essa può essere considerata come ottimo mezzo di esplorazione funzionale epatica. Osservando inoltre negli epatici le modificazioni della diuresi sotto l'azione del Novasurol, i risultati ottenuti parlerebbero in favore di un'azione diretta di tale diuretico sul fegato, organo regolatore del ricambio idrico dell'organismo.

BIBLIOGRAFIA.

1) ABE. The Tokoku Jour. of exp. med., n. 1, 1930.
2) ADLER A. Klin. Woch., n. 43, 1923.
3) AMBARD e SCHMID. Comp. Rend. Ac. Sc., 1928.
4) AVEZZÙ. Atti 34° Congresso Soc. It. Med. Ind., 1926.
5) BENEDETTI V. Polic., Sez. Pratica, 17, 1926.
6) CAHN. Thèse de Strasbourg, 1926.
7) CASTAIGNE, BRULÉ, GARBAN. *Foie et Pancreas*. Maloine, Paris, 1923.
8) CIPRIANI C. Atti 36° Congr. Soc. It. Med. Int., 1928.
9) DOGNON A. *Précis de Physico-chemie biol. e med.*, Masson, 1929.
10) FERRANINI L. Atti 36° Congr. Soc. It. Med. Interna, 1928.
11) E. FORSGREN. Acta Medica Scandinavica, n. 3, 1931.
12) GALLI W. Gazz. Osp. Cliniche, n. 16, 1931.
13) LABBÉ et VIOLLE. Ann. de Med., luglio 1925.
14) MEYER e BISCH. Klin. Woch., 1922; citati da PICK.
15) MICHELI F. Atti 36° Congr. Soc. It. Med., Int., 1928.
16) MOLITOR e PICK. Arch. f. exh. Path. und. Pharm., Band., 97
17) NONNENBRUCK. Munch. Med. Woch, n. 40, 1921.
18) POLLITZER e STOLZ. Klin. Woch., n. 13, 1924 e n 36, 1924.
19) VIOLLE P. L. Presse Méd., n. 32, 1930.
20) WEISS. Klin. Woch., n. 20, 1928.
21) WINTERNITZ. Ibid., n. 9, 1928.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA.
Direttore: Sen. Prof. U. GABBI.

ISTITUTO DI CLINICA OTO-RINO-LARINGOIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA.
Direttore: Prof. F. LASAGNA.

Sindromi rinofaringee da disfunzione colecistica. (1)

Prof. D. CAMPANACCI
Aiuto e incaricato di Semeiot. medica.

Prof. L. PIETRANTONI
Aiuto.

In quest'ultimo decennio numerose pubblicazioni cliniche e sperimentali hanno ripetutamente richiamata l'attenzione sulla patologia rino-faringea considerata in rapporto alla fisiopatologia di altri organi ed apparati cosicchè la prima ha acquistato una notevole importanza per una più esatta valutazione etiologica di numerose alterazioni acute e croniche dell'apparato respiratorio, digerente, circolatorio, renale, ecc.

Ricordiamo gli studi sulle rinobronchiti simulanti forme tubercolari dell'apparato respiratorio, sulle gastro enteriti croniche da focolai settici latenti rinofaringei, sulle rinofaringiti nefrogene, ecc.

Si son venuti così sempre più a porre in evidenza gli intimi rapporti oltrechè anatomici e funzionali anche clinici degli apparati respiratorio e digerente, dei quali le cavità nasali, la rinofaringe e l'orolaringe rappresentano le porte d'ingresso e nella loro funzionalità normale e patologica acquistano una importanza che non può più essere misconosciuta.

Meno note delle forme cliniche che abbiamo ricordate sono tutte quelle manifestazioni rinofaringee che, a differenza delle precedenti, non rappresentano il focolaio più o meno latente da cui possono prendere origine lesioni respiratorie e gastrointestinali, ma che pure sono intimamente legate alla patologia di altri organi, pel fatto che rappresentano manifestazioni rinofaringee (alle volte le prime e in molti casi le più appariscenti) di lesioni a distanza che non riesce sempre facile potere individuare.

In questo campo le idee sono tutt'altro che chiare: al di fuori dei quadri clinici delle rinofaringiti con lesioni obiettive caratteristiche bene evidenti e a base etiologica facilmente dimostrabile, troviamo una serie di alterazioni rinofaringee a sintomatologia vaga ed incostante con lesioni obiettive variabili come entità e comparsa, ribelli a qualsiasi terapia locale, innanzi alle

(1) La parte del lavoro che si riferisce alla sindrome rinofaringea, esami istologici compresi, spetta al prof. PIETRANTONI; la parte che si riferisce alla sindrome colecistica e quella clinica generale nonchè la scrittura della nota al prof. CAMPANACCI.

quali si rimane molto incerti nello stabilire una diagnosi etiopatogenetica e quindi una terapia razionale. Si parla in questi casi di predisposizione costituzionale alle alterazioni del ricambio o di turbe gastro-intestinali, quando non si è indotti a parlare di parestesie faringee in soggetti nevrastenici che, come tutti sanno, scelgono con predilezione la faringe come sede dei loro eterni inguaribili disturbi.

In genere in queste forme la diagnosi riesce difficile anche pel fatto che nella faringe le più diverse affezioni possono presentare quadri obiettivi identici così che la diagnosi alle volte è possibile solo con esami fisici, sierologici e batteriologici. La stessa faringite degli uricemici, che è forse la più conosciuta fra le faringiti legate a disturbi generali, può presentare obiettività che vanno dalla forma congestizia, diffusa, ipersecretiva a quella atrofica, secca. Ci troviamo nella faringe di fronte ad una mucosa a struttura semplice, che reagisce in maniera non molto diversa agli stimoli più vari.

In questo grande mal delimitato e mal delimitabile gruppo di affezioni faringee noi crediamo di avere individuata una sindrome che, pur nella sua varietà e diremmo quasi capricciosità di aspetto clinico, ci sembra degna di una descrizione a parte e che presenta un interesse pratico clinico tutto particolare: essa non solo dimostra (e noi ne verremo esponendo le prove), dei rapporti intimi di concomitanza e di genesi con disturbi nel campo dell'apparato digerente, ma talora di questi può addirittura rappresentare il « campanello d'allarme ».

In breve: la nostra pratica giornaliera ci ha posto spesso di fronte a malati che si presentavano al medico o addirittura allo specialista, perchè molestati da disturbi anche gravi a carico del rinofaringe; accanto a questo dato soggettivo subito denunciato, un'anamnesi anche sommaria, ci dimostrava la concomitanza vicina o lontana, palese od occulta di disturbi cronici che con con termine altrettanto vago quanto comprensivo noi potevamo definire « dispeptici ». In contrasto con questa relativa univocità di dati anamnestici per cui un soggetto accusava contemporaneamente disturbi dispeptici e faringei, noi ci trovammo spesso di fronte a diversità di quadri sintomatologici sia considerando l'obbiettività digerente, sia sopratutto considerando quella rinofaringea, per cui anche la terapia venne da noi praticata in primo tempo senza un vero indirizzo etiologico, trattando in via sintomatica e l'uno e l'altro degli apparati in questione. Un esame più attento e prolungato però di tali soggetti, esame che per quanto si riferiva al tubo digerente oltre che obiettivo fu anche funzionale e sopratutto l'aver avuto occasione di osservare in breve tempo diversi casi del genere, ci hanno permesso da un lato di tratteggiare e di delimitare il quadro clinico faringeo, dall'altro di individuare quello digestivo dei pazienti, ma sopratutto di intravvedere i rapporti etiopatogenetici tra le due componenti fondamentali organicamente lontane della sindrome, in modo da trarne conclusioni di un notevole interesse pratico. Scopo di questa nota illustrare le sindromi da noi osservate e documentate con dati biopsici, esami radiologici e funzionali, riferendo su ricerche cliniche e sperimentali che ci hanno condotto a stabilire il terreno organico su cui la sindrome a preferenza si impianta, la sua patogenesi, la sua etiologia, il determinismo (talora anche in senso cronologico), il decorso, il trattamento.

Quadro clinico della forma.

Quadro anamnestico generale.

Si tratta per lo più di soggetti (uomini in maggioranza nella nostra casistica) di media età: tra i trenta e i cinquanta anni, di condizione sociale varia, a preferenza però adibiti a mestieri o professioni che conducono a vita sedentaria. Nessuno dei nostri pazienti p. es. tra i contadini o tra gli operai addetti a lavori faticosi: invece impiegati, ufficiali, studenti, calzolai, ferrovieri, ecc. *Nel gentilizio* dei paz. noi troviamo in ordine di frequenza la apoplessia, l'alcoolismo, la cirrosi epatica, l'aortite e le cardiopatie in genere, più raramente la calcolosi. Nei collaterali spesso più che negli ascendenti è facile riscontrare disturbi ed affezioni varie del tubo digerente.

Nei precedenti anamnestici remoti dei paz. è regola trovare le traccie di antichi disturbi *dispeptici cronici* di vario genere ed intensità, spesso il dato di *sofferenze emorroidarie*, talora anche la *stipsi* sola o alternata a periodi diarroici; frequente anche la denuncia di *eruzioni cutanee* di vario genere e a decorso per lo più cronico recidivante. I soggetti colpiti sono spesso dei forti mangiatori e bevitori, più spesso ancora dei cattivi masticatori. Molti di essi sono stati definiti dai medici che li hanno precedentemente avuti in cura, dei nevrastenici. I paz. più intelligenti lamentano infatti una grande *instabilità di tono neuro-muscolare e psichico*: spesso accusano *cefalea*, affermano che l'appetito è capriccioso, talora è « falso » nel senso che bastano p. es. poche cucchiaiate di minestra per far sì che la bulimia che li aveva condotti a tavola si cambi in sazietà, in pesantezza, talora addirittura in senso di nausea. Molti di questi paz. sono anche deperiti e il *deperimento* in prima linea li preoccupa e li spinge dal medico: i più colti sono particolarmente preoccupati dei *disturbi vasomotori* molesti che di notte, specie se la cena fu abbondante, arrivano, fino a vere ed abbondanti sudorazioni che destano il paz. in uno stato di penosa ansietà.

I malati denunciano un senso di *secchezza delle fauci* ed a tale sensazione soggettiva fa riscontro quella di sete che spesso il paz. stesso riesce a riconoscere come una *falsa sete:* l'ingestione di liquido anche di acqua pura in forte quantità causata da questa molesta sensazione specie nel periodo digestivo e particolarmente in estate quando due fattori stimolanti si assommano, fa sì che le condizioni dispeptiche peggiorino con qualche riflesso talora sulla funzionalità del circolo, improvvisamente sovraccaricato proprio in periodo digestivo, quando cioè il diaframma di questi soggetti si presenta particolarmente rialzato fino a premere sul centro circolatorio; i paz. denunziano questo stato come un *malessere ansioso*: il cuore batte forte e se il paz. è coricato viene molestato dal battito violento dentro le orecchie contro il cuscino, non trova la posizione adatta per riposare, suda.

Talora accanto a questo quadro soggettivo con predominio di disturbi generali che conducono il paz. dall'internista, si ha il quadro il cui sfondo corrisponde sempre a quello descritto, ma piuttosto attenuato nelle linee generali; è invece marcato in confronto ai disturbi faringei (e talora anche nasali e laringei), che sono talmente molesti da condurre addirittura il malato dallo specialista.

I paz. si presentano accusando un complesso di disturbi rinofaringei varî per intensità e costanza.

Potremo distinguere una sintomatologia *acuta* che si manifesta a lunghi intervalli, che può scomparire senza lasciare alcun reliquato, da una sintomatologia *cronica* che, con alternative di miglioramenti e peggioramenti, persiste alle volte per dei mesi e degli anni.

Nella fase acuta non predomina la disfagia dolorosa, come accade per lo più in tutte le infiammazioni acute rinofaringee.

I paz. accennano sì durante la deglutizione qualche fitta dolorosa che localizzano nella parete mediale o laterale della faringe, ma essi descrivono il loro tormento maggiore come un senso di calore urente a tutta la gola accompagnato da un senso di secchezza che li costringe a spremere saliva, a bere spesso, a deglutire a vuoto. Manovre alle volte inutili perchè le alterazioni prevalgono nel rinofaringe al disopra del velo-pendulo.

La secrezione nasale e rinofaringea non è aumentata così che i paz. non accusano tanto disturbi di stenosi nasale respiratoria quanto invece la presenza sulla mucosa di un secreto vischioso e aderente che essi cercano di espellere con raschiamenti e aspirazioni ripetute.

Non è raro che questi paz. accusino durante i periodi di riacutizzazione dei fatti faringei anche dei *disturbi auricolari* (lieve sordità, ronzii) che sono dovuti a *lieve stenosi tubarica* per il propagarsi del processo faringeo alla mucosa della tuba eustachiana.

Anche nelle forme croniche come nelle forme acute i disturbi rinofaringei prevalgono così da costituire l'unica e la più viva preoccupazione dei pazienti che si rivolgono quasi esclusivamente allo specialista.

In molti dei nostri casi si tratta di soggetti curati a lungo con medicazioni faringee (causticazioni, pennellazioni, cure inalatorie) e qualcuno anche operato di turbinotomia o resezione del setto. Nessuno aveva tratto da tali cure alcun vantaggio, mentre altri avevano invece notato un vero peggioramento delle loro condizioni.

Rileggendo le numerose storie dei casi da noi studiati si osserva una notevole uniformità di disturbi subiettivi che ci consente di tracciare un quadro sintomatologico abbastanza costante.

Le sensazioni accusate dai pazienti per la loro variabilità e indeterminatezza vanno considerate nel gruppo delle *parestesie faringee*: più o meno costanti, più o meno accentuate a seconda dei soggetti e alle volte confuse coi sintomi di lesioni rinofaringee associate, ne mantengono caratteristiche tali da attirare l'attenzione di un osservatore attento. Si tratta per lo più delle stesse sensazioni subiettive, ma molto più attenuate che abbiamo già ricordato a proposito della sintomatologia acuta.

I pazienti si lamentano di un senso di calore a carico della mucosa faringea e della bocca che compare e si accentua qualche ora dopo i pasti e che può accompagnarsi alle volte a lieve disfagia. La secrezione salivare è diminuita come pure quella mucosa faringea così da determinare un senso di aridità e di secchezza che è più accentuato al mattino.

In nessun caso abbiamo notato una vera e propria disfagia dolorosa persistente.

Quasi tutti i paz. accusano *tosse secca* e stizzosa senza escreato coi carat-

teri della tosse faringea, determinata da un senso di vellichio faringo-laringeo.

L'intensità delle sensazioni descritte può presentare le più diverse graduazioni fino a raggiungere in alcuni soggetti e specialmente nelle donne un grado tale da renderli dei veri e propri nevrastenici delusi dell'inutilità dei trattamenti subìti.

Questa in genere la sintomatologia dei casi più tipici. Essa non presenta come si vede gran che di diverso da quella che comunemente siamo soliti riscontrare nelle numerose varietà di rinofaringiti croniche.

Caratteristiche principali della forma si possono considerare: la sua resistenza a qualsiasi terapia locale che può invece molte volte esacerbarla, il contrasto in alcuni casi molto evidente fra l'intensità dei disturbi accusati e la scarsa obiettività riscontrata; la comparsa o l'aumentare delle sensazioni dolorose faringee in alcune ore della giornata (al mattino e qualche ora dopo i pasti). Ma il carattere più importante è ancora la concomitanza di disturbi dell'apparato digerente, che nella maggior parte dei casi si può mettere in evidenza solo con una ricerca accurata. Come carattere particolare dei disturbi descritti possiamo ricordare il fatto che essi sono rapidamente esagerati dall'uso anche moderato del tabacco, pel quale esisteva in molti dei nostri casi una vera intolleranza, così che fra i nostri pazienti erano rarissimi i fumatori.

Detti disturbi possono insorgere rapidamente da un giorno all'altro e organizzarsi progressivamente in pochi giorni; essi inoltre raggiungono come si è detto *l'intensità maggiore al mattino e un ora o due dopo i pasti.*

I paz. non danno ai disturbi dispeptici soverchio peso anche perchè curati inutilmente per anni, fanno ormai parte di quel bagaglio di indisposizioni personali che ciascuno cerca di portare con rassegnazione e disinvoltura considerandole come inevitabili.

In qualche caso, ma non sempre, si può trovare come causa del processo acuto rinofaringeo un disordine dietetico, o il cambiamento del quotidiano regime della cucina casalinga.

Interrogando i pazienti non è raro trovare che in un certo numero di casi essi già altre volte hanno sofferto, forse in grado minore, gli stessi disturbi che per lo più scomparivano con un purgante e qualche gargarismo, che si sono invece dimostrati insufficienti a migliorare le condizioni attuali per le quali sono ricorsi allo specialista.

Obiettività.

Non si può dire che l'aspetto, le condizioni di nutrizione e di sanguificazione e la norma costituzionale di questi paz. rappresentino un dato comune, costante e caratteristico: accanto ai brachitipi rosei accesi, ben nutriti e magari tendenti all'adiposi, si vedono dei longilinei astenici, di un pallore terreo, che vengono dal medico con l'ossessione di essere dei tubercolosi.

Non è infrequente il reperto di affezioni cutanee: alcuni denunciano delle crisi di *orticaria*, altri i più giovani presentano traccie evidenti di *acne*, altri sono degli *eczematosi* cronici recidivanti (sembra che in alcuni di tali

soggetti l'alcool sia particolarmente dannoso e capace di far ricomparire e riacutizzare l'eruzione). In alcuni soggetti si è riscontrato anche la presenza di un *eritrasma*. Certi soggetti denunciano delle *crisi di prurito* molesto agli arti e specie alle pieghe articolari in rapporto obiettivo a fatti eczematosi lievi in tali sedi.

Niente di caratteristico rivelano in genere questi pazienti nel comportamento del respiro nè del polso, ma sono più spesso dei *bradicardici*. In alcuni si è riscontrata una *febbricola* (37°,2-37°,5) denunciata o solo rilevata all'esame obiettivo, febbricola che poneva in particolare imbarazzo nello stabilire un definitivo giudizio diagnostico: si poteva pensare ad una febbricola tubercolare in alcuni, ad una febbricola faringea (1) in altri, a fatti di appendicite, di peritiflite, di colite o colecistite a seconda dei segni che soggettivamente e obiettivamente predominavano nel quadro morboso.

Tutt'altro che rari sono in questi paz. i disturbi oculari: Parturier e Vallerix (2) li hanno ben descritti nei colelitiasici dividendoli in disturbi lacrimali, muscolari e retinici. Noi non abbiamo mai potuto osservare fenomeni gravi: frequente la denuncia di un indebolimento discreto della vista e di qualche fosfene, più frequente invece i fatti di *irritazione congiuntivale*: si tratta di un senso di bruciore molesto accusato dagli ammalati, cui fa riscontro un arrossamento della congiuntiva palpebrale e talora iniezione pericheratica: questi disturbi compariscono contemporaneamente al risentimento della cute (eczema p es.) o di altre mucose (faringe).

Le sclere di questi soggetti anche quando i disturbi in parola non sono in atto, pur non presentandosi itteriche, acquistano, nella maggior parte dei casi una tinta sporca mal definibile, ma abbastanza caratteristica per chi vi abbia con cura e ripetutamente rivolta attenzione.

In alcuni casi si riscontra o viene denunciata la presenza di un *herpes labialis* recidivante: un malato molto intelligente ci faceva notare non solo la coincidenza dell'insorgere dell'*herpes* con i fenomeni cutanei e mucosi di altri territori, ma il fatto che le piccole flittenule erpetiche comparivano a preferenza in autunno e sempre in un medesimo punto del labbro superiore, in una zona ben delimitata di qualche millimetro.

La cavità orale dà quasi sempre alito offensivo; può presentarsi con una mucosa riarsa, con afte, con erosioni. La lingua spesso asciutta sempre patinosa, talora suburrale e a margini arrossati; *salivazione ridotta* o *scialorrea*. Questo quadro rappresenta l'anticamera di quello rinofaringeo che viene dai paz. posto in particolare rilievo per le sofferenze che provoca.

Obiettivamente il *quadro faringeo* nelle forme acute non differisce molto da quello che si riscontra nelle flogosi acute faringee. La mucosa appare uniformemente arrossata congesta, e patinata a zone da secreto scarso vischioso e aderente.

Al processo partecipa scarsamente la mucosa delle zone nasali mentre appare più interessata quella dell'ipofaringe e del vestibolo laringeo.

In tre casi abbiamo osservato un processo laringo-tracheale con tutti i

---

(1) V. in proposito: U. Baccarani. *La febbricola faringea pseudo-tubercolare ecc.* Rif. Med., 1930, n. 29.

(2) *Accidents sensoriels chez les hépato-biliaires* Presse Méd., 1929, n. 57, p. 928.

caratteri della flogosi catarrale acuta che ha seguito lo stesso decorso delle alterazioni rinofaringee, contemporaneamente alle quali era insorto.

Il tessuto linfatico tonsillare non partecipa al processo che col suo rivestimento mucoso.

Anche per le forme croniche non esiste un quadro obiettivo costante, ma possiamo però affermare che le forme di faringite secca a carattere atrofico prevalevano nei nostri casi sulle forme granulose e ipertrofiche. In qualche caso poi nel quale i disturbi datavano da poco tempo non abbiamo osservato che lievi fatti di atrofia della mucosa faringea senza altra alterazione notevole nè del rinofaringe nè delle fosse nasali nè delle tonsille.

La mucosa faringea si presenta per lo più di un colore rosa pallido che può facilmente e rapidamente passare al rosso congesto in alcune ore della giornata quando i disturbi si fanno più accentuati. Essa presenta quasi sempre note più o meno accentuate di atrofia con secreto scarso e aderente e reticolo venoso sotto-mucoso sviluppato. In alcuni casi era pure evidente oltre il plesso venoso faringeo quello della base della lingua. Il *riflesso faringeo* in molti casi era assente e in tutti era notevolmente diminuito.

Le fosse nasali non presentano alterazioni notevoli salvo lievi fatti catarrali cronici a carico della mucosa che sono insufficienti a determinare una stenosi respiratoria.

Questa l'obiettività dei casi più tipici; in altri possono riscontrarsi note di faringite secca o ipertrofica o granulosa o stenosi nasali di lieve grado, che sono però quasi sempre insufficienti a spiegare l'entità e la persistenza dei disturbi accennati.

I *frenici* al collo presentano talora una certa sensibilità a destra, talora anche il cucullare dello stesso lato è sensibile al pizzicamento: ma sono dati questi che per essere in rapporto a condizioni morbose interessanti organi diversi vanno utilizzati con molta cautela.

Più che alla dolenzia del punto frenico noi crediamo che nel caso particolare si debba dare importanza alla presenza del *bottone diaframmatico*, (raramente rilevabile del resto in questi casi) e del *punto di Boas*, o di quello di *Sabatini*, segni che insieme agli altri ci indirizzano con maggiore presunzione verso una localizzazione cistica. All'esame del torace nessun reperto tanto a carico del cuore che dell'apparato respiratorio può considerarsi come necessariamente legato al quadro morboso che stiamo descrivendo. Su due fatti sarà bene però richiamare l'attenzione: uno è dato dalla possibilità di riscontrare dei disturbi soggettivi e tipo di *palpitazione* e di *oppressione precordiale* ansiosa durante il periodo digestivo, cui fa riscontro il dato obiettivo di un diaframma rialzato a sinistra, come conseguenza del meteorismo (vedi talora anche l'*areofagia*) non infrequente in tali soggetti.

Sarà sempre in questi casi da escludersi la concomitanza di una vera e propria nevrosi cardiaca, ma il fatto dell'insorgere dei disturbi solo o quasi in periodo digestivo e l'obiettività di un diaframma rialzato e del cuore che talora si presenta adagiato su di esso pongono facilmente sulla strada della esatta valutazione diagnostica.

L'altro fatto obiettivo sul quale capita di dover fermare l'attenzione perchè può essere legato alla sindrome in questione, ma anche avere tutt'altra

origine è rappresentato dal possibile reperto in questi casi di una *diminuita mobilità respiratoria del margine polmonare destro.* Tale fenomeno è stato rilevato da Ramond (1) in casi di lesione della cistifellea e da lui riferito ad una specie di riflesso di difesa al dolore; noi lo abbiamo riscontrato in alcuni dei nostri casi riuscendo ad escludere in base all'esame fisico e radiologico la presenza di aderenze pleuriche o comunque deformità della cupola diaframmatica destra. L'esatta interpretazione di questo segno è di particolare importanza in quei casi nei quali la diagnosi deve decidere per la forma morbosa specifica tbc. a prevalenza pleurica con disturbi digestivi secondarî e la forma primitivamente interessante il tubo digerente.

E veniamo ora infine all'esame dell'addome che presenta nel nostro argomento il massimo di interesse. È tra gli organi digestivi contenuti nella cavità addominale infatti che noi abbiamo cercato di fare opera discriminativa onde stabilire alla disfunzione di quale di essi fosse da riferire il rapporto patogenetico con la sindrome nasofaringea. L'interesse del nostro studio non consiste certo nell'aver posto in evidenza dei rapporti generici tra disturbi dispeptici e disturbi nasofaringei, noti nella loro comparsa anche ai medici di qualche secolo fa, si trattava di approfondire, di fare opera di cernita e di avvicinamento, diremmo di affinamento diagnostico ed etiopatogenetico e crediamo di esserci riusciti.

L'addome dunque non presenta ad un esame ispettivo nessuna nota particolare nè caratteristica se si eccettui la possibile *diminuita mobilità respiratoria della metà destra dell'arco costale.* La palpazione è ricca di rilievi preziosi dal nostro punto di vista: ad una palpazione di orientamento generale non si apprezza in genere una particolare intrattabilità nè difesa; non segno di Blumberg, indice secondo la nostra esperienza di un risentimento peritoneale anche lieve. Non resistenze particolari. Spesso la dolenzia pressoria comincia quando le dita si portano lungo la proiezione del colon, specialmente dell'ascendente e del cieco. Talora è possibile apprezzare una vera e propria *corda-coli.* Ma senza soffermarci in troppi particolari diremo subito che l'esame ci conduce costantemente verso la metà destra dell'addome e più spesso verso l'ipocondrio. Lo stomaco può essere un po' ingrandito o ptosico, presentare o no il rumore di guazzamento anche dopo qualche ora dal cibo, ma non presenta caratteristiche speciali. La milza non è in causa; i reni talora palpabili a destra specie nelle donne. L'indagine si restringe: punto di Mac Burney, proiezione del cieco, zona duodeno-pancreatica, punto solare possono essere sensibili o addirittura dolenti; il *punto cistico è sempre più o meno dolente.* Tutte le possibili combinazioni di tali dolori possono riscontrarsi: un primo orientamento discriminativo (si tratta di decidere fra colite, appendicite cronica, tiflite o peritiflite, colecistite o ulcera duodenale) noi lo troviamo tenendo presente i dati anamnestici e sopratutto cercando di vagliare tutti quelli obiettivi.

Nella maggioranza dei nostri casi già in base all'esame clinico semeio-

---

(1) Ramond, Vincent et Clément. *La diminution du murmure vésiculaire du poumon droit au cours de l'ictère catarrhal et de la lithiase biliare.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 7, V, 1920, p. 619.

logico siamo giunti ad escludere l'ulcera duodenale, la tiflite, l'appendicite, la colite (per lo meno come entità primitiva) e ad ammettere « grosso modo » un interessamento patologico della cistifellea o delle vie biliari.

L'esame radiologico del tubo digerente, *colecistografia* compresa, il *sondaggio duodenale, col riflesso al solfato di magnesio* o all'*ergotamina* [secondo la tecnica proposta da uno di noi (1)], il *pasto di prova*, l'*esame delle feci* e delle *urine* ci hanno permesso di stabilire con maggiore esattezza la localizzazione e l'entità della lesione tanto in senso anatomico che funzionale.

Il quadro clinico pur con diverse varietà ed associazioni presenta costantemente una spina fondamentale intorno alla quale possono aggrupparsi altre insufficienze: questa spina è costituita da una lesione anatomica o funzionale della cistifellea o delle vie biliari.

Escludiamo di proposito dalla nostra trattazione i casi conclamati di colecistite calcolosa, nei quali il quadro è talmente dominato dal riferimento cistico da non prestarsi a disquisizioni diagnostiche nè a sottigliezze e ben pochi di questi ultimi casi del resto presentano i fatti faringei descritti.

Rimangono in campo quei processi che dal punto di vista anatomico sono rappresentati dalla *colecistite* più o meno larvata: dalla *angiocolite lieve senza ittero*, dalla *pericolecistite* con o senza *periduodenite*, con o senza fatti di *colite* secondaria fino alla *cistifellea a fraise* che qualche biopsia ha posto in evidenza nei nostri casi; da un punto di vista funzionale tutte queste condizioni conducono a quella che si definisce la *colecistostasi* o meglio e con termine ancor più comprensivo alla *discinesia delle vie biliari*.

CASISTICA.

Abbiamo tentato di tratteggiare la sindrome rinofaringea da disfunzione colecistica nelle sue linee più salienti e caratteristiche, ma come sempre in clinica la casistica sola può offrire tutti i particolari semeiologici ed obiettivi che in infinita varietà si aggruppano attorno al nucleo centrale della sindrome stessa. Riferiamo perciò in succinto alcuni esempi tra i più tipici e tra i meglio seguiti della nostra casistica:

CASO I. — G. Lodovico, calzolaio, corista al Teatro Regio di Parma, a. 48, ammogliato.

Padre alcoolista, morto a 65 a. di cirrosi epatica. Fratello morto di tbc. polmonare. La nonna morta di aneurisma (?).

Da bambino gastro-enterite grave. Nega la lue ed ogni affezione venerea. La moglie ha avuto quattro aborti. Egli ha sofferto di otite e congiuntivite.

Da anni soffre di pirosi gastrica, specie se beve più vino, (non è forte bevitore), non fumatore. Stipsi da molto tempo per cui deve ricorrere spesso a clisteri. Emorroidario, mai itterico. Dolori gastrici irregolari e sporadici due-tre ore dopo i pasti; per lo più senso di peso. Emigrò nel 1909 in America del Nord, dove per abuso di birra contrasse un « catarro intestinale ».

Con opportuna cura stette meglio. Poi poteva mangiare di tutto senza disturbo. Recidiva cinque-sei anni fa. Da due mesi peso allo stomaco; si purgava con magnesia e rabarbaro che gli giovava più di ogni altro lassativo. Il medico gli ha ordinato dei clisteri.

Da circa due mesi accusa parestesie faringee intermittenti ma sempre più accentuate dopo i pasti ed al mattino. Esse sono caratterizzate da un senso di nodo retro-faringeo che lo costringe a deglutire spesso, da lieve disfagia dolorosa più accentuata al mattino, e da secchezza quasi permanente della mucosa orale e faringea.

---

(1) CAMPANACCI D. e GROPPALI M. *Beitrag zur Motilität der Gallenblase: Ergotaminreflex*. Klin. Woch., 1926, n. 35.

Cantò fra i coristi del Teatro Regio, ma in questi ultimi mesi non frequenta più la scuola di canto perchè alla minima fatica vocale compare subito raucedine accompagnata da tosse stizzosa.

Per consiglio di un medico ha praticato gargarismi di una soluzione jodojodurata e inalazioni di acqua madre di Salsomaggiore; non solo i disturbi non si sono attenuati, ma si è accentuata la disfagia dolorosa.

Esame rinoscopico e faringeo: nulla di notevole a carico delle fosse nasali al di fuori di una lieve congestione della mucosa. Mucosa faringea iperemica ma atrofica così che appare bene evidente il reticolo venoso sottomucoso; la secrezione è scarsa e aderente. La salivazione è ridotta così che anche la lingua è piuttosto asciutta verso i margini. Il riflesso faringeo è quasi abolito. L'esame faringoscopico dimostra una notevole iperemia della mucosa delle corde vocali vere e di tutto il vestibolo faringeo.

Obiettività generale: colorito roseo: arterie un po' dure. Lingua velata. Frenico destro sensibile. Punto cistico idem. Dolente tutto il marg. inf. del fegato che non è ingrossato. Sensibile alla pressione il sigma. Riflessi rotulei vivacissimi.

Es. urine: urobilinogeno +++; albumina 0; indacano 0; bilirubina: tracce evidenti. Sieroreazione Wassermann 0; Ballungs R. 0; Sach Georgi R. 0; indacanemia 0; Vogl-Zins + — — —; H. V. der Bergh ++ — (diretta).

Esame radiologico cistifellea (prof. A. Rossi) (1).

La prova del Graham per via endovenosa ha messo in rilievo quanto segue:

La cistifellea si rende visibile dopo quattro ore dalla iniezione, è ovalare, piuttosto piccola, mediana, (coperta dall'ombra della 1ª e 2ª v. lombare) a contorni netti, molto pallida; seguendo il comportamento fino alla dodicesima ora si nota che la immagine della fellea non subisce nessuna modificazione nè di sede nè di forma nè di tonalità: anche col pasto opaco grasso subisce una lieve riduzione di volume. Il bulbo del duodeno appare piccolo, deformato, deviato a sinistra. In complesso segni sospetti di colecistite.

Terapia soltanto medica dal 13-XII-1928.

Sale Karlsbad, magnesia, carbone, rabarbaro, valeriana, papaverina, belladonna.

Il paz. afferma di aver tratto dalla cura ordinata ottimi vantaggi. Le parestesie laringee sono quasi scomparse, la salivazione è diventata più abbondante ed è pure diminuito quel senso di costrizione laringea che maggiormente lo tormentava.

Obiettivamente sempre dolente il punto cistico: si consiglia di continuare la cura.

Riveduto il 3-1-30 il paz. è molto migliorato, ha notato un aumento di peso: l'appetito è buono, e da circa due settimane ha ripreso a cantare come corista, perchè son pure scomparse la raucedine e la tosse; la voce ha ripreso il suo timbro normale.

Caso II. — M. Oreste, falegname, a. 60, con prole, di Parma.

Madre morta di ictus a 73 anni. Blenorragia a 27 a. con orchite. Sposato a 22 a. ha avuto tre figli: la moglie è sana, non ha avuto aborti.

Venti anni fa avrebbe fatto indigestioni ripetute seguite da disturbi dispeptici scomparsi poi col riguardo dietetico.

Ciccatore, mangiatore, bevitore, è emorroidario.

Circa due mesi fa ha cominciato ad avvertire qualche lieve fatto doloroso alla deglutizione specialmente al pomeriggio e senso di calore e secchezza quasi permanente in faringe, più accentuato di notte così che spesso è costretto a svegliarsi per bere. La salivazione è scarsa.

Esame rinologico e faringeo: Fosse nasali normali: mucosa laringea lievemente atrofica, di colore rosa pallido, con reticolo venoso molto evidente sia sulla faringe come alla base della lingua senza traccie di dilatazioni varicose. Riflesso faringeo scomparso. Salivazione scarsa.

Obiettività generale. — Alito offensivo. Sclere sporche lievemente subitteriche. Lingua fortemente impaniata. Frenici indolenti. Punto di Boas negativo. Punto di Sabatini negativo. Addome trattabile. Non ingrandita la milza nè il fegato. Lieve dolenzia al punto cistico.

---

(1) Tutti i reperti colecistografici, che presentiamo si debbono alla competenza ed alla cortesia del prof. Armando Rossi, che sentitamente ringraziamo.

Modico ingrandimento dell'ottusità retrosternale aortica.

Esame urine: P. S. 1008.

Albume, glucosio assenti, pigm. biliari traccie. Indacano: traccie. Urobilina: traccie.

Pressione arteriosa (Riva Rocci): Mx 140 mm. Hg.; Mn 70 mm. Hg.

Sondaggio duodenale: Bile cistica molto scura con riflesso all'ergotamina ritardato.

Terapia: Dieta leggera senza restrizioni particolari, proibizione di masticare tabacco e di bere vino.

Sali di Karlsbad; Boldo; rabarbaro.

Riveduto dopo un mese di cura: è scomparsa la disfagia e quasi completamente il senso di secchezza così che non è più costretto a bere di notte.

Caso III. — Z. Oreste, a. 59, calzolaio, coniugato con prole, Parma.

Padre morto a 64 a. di pleurite. Era bevitore. Madre morta a 80 a. Soffriva di artrite. Un fratello morto a 45 a. di tbc. polm. Uno morto di probabile neoplasia esofagea a 64 a. Uno morto di cancro dello stomaco. Un altro fratello morto a 66 a. di emiplegia: era bevitore.

Il paz. era scrofoloso. Sposatosi a 30 a. Da 25 a. il paz. soffre di disturbi intestinali (dolori e diarrea): ha dei periodi di quiete e poi dei periodi di diarrea (6-7 scariche al dì) con meteorismo. Fu in Ospedale per una forte colica intestinale, ne è guarito in 8-10 giorni. Non ha mai avuto sangue nelle feci. Spesso nausea, mai vomito. Un'altra volta fu in Ospedale per eczema che aveva preso tutta la testa e che sarebbe stato messo in rapporto con intossicazione intestinale. Una terza volta fu in Ospedale per i disturbi digestivi e fu sottoposto a lavature gastriche che giovarono un po'. Soffre di emorroidi.

Il paz. soffre anche di disturbi nervosi specie vasomotori e di vertigini; soffre di dolori alla regione lombare più molesti di notte.

Talora acroparestesie. Uno specialista ha parlato di disturbi di origine nervosa. La stessa diagnosi ha fatto il medico curante. Da quattro o cinque anni soffre di disturbi al naso e alla gola. D'estate sta meglio della gola; per l'intestino la stagione non ha importanza, afferma che quando sta meglio può mangiare di tutto senza danno. Non pirosi, talora insonnia per smania. Non bevitore, modico fumatore, non mastica tabacco.

Accusa da circa due mesi senso di bruciore in sede faringea più accentuato di notte e nelle ore del pomeriggio. Al mattino è tormentato da tosse secca stizzosa con scarso escreato faringeo aderente. È stato operato cinque anni fa di resezione sotto mucosa del setto per stenosi nasale sinistra. La respirazione è migliorata, ma i disturbi faringei non si sono per nulla modificati; da un mese pratica senza alcun vantaggio gargarismi, pennellazioni faringee, instillazioni nasali di sostanze anticatarrali.

Esame rinoscopico e faringeo: Cavità nasali ampie specialmente la destra rivestita da mucosa lievemente atrofica non patinata da secreto aderente. In faringe la mucosa presenta gli stessi caratteri di quella delle cavità nasali: tonsille normali alla ispezione e alla pressione. Mucosa faringea notevolmente iperemica specialmente in corrispondenza della regione mesoaritnoidea e sottoglottidea.

E. O. Individuo magro, pallido. Sdentato sin da giovane. Tracomatoso. Pupille isocoriche, reagenti, alito offensivo. Lingua umida a base patinosa, screpolata. Niente al collo nè al cuore, nè all'app. resp. Notevole lordosi lombare; sterno di calzolaio. Fegato debordante di due dita dall'arcata costale; milza nei limiti. Stomaco tutto dolente alla pressione; più di tutto al punto solare. Modica dolenzia del punto cistico; non Boas nè frenico destro, ma segno di Sabatini positivo.

Esame urine: P. S. 1021.

Albume, glucosio, pig. biliari, assenti; urobilina +++; Indacano +++.

Sondaggio duodenale: Riflesso al solfato di magnesio rapidissimo, con bile cistica intensamente colorata, un po' torbida, con accumuli di cristalli di colesterina e molte cellule nel sedimento.

Terapia: Colagoghi. Fermenti lattici. Dieta prevalentemente idrocarbonata vegetariana, con poca cellulosa.

Sospesa ogni cura locale. Riveduto dopo un mese il paz. racconta che dopo due settimane di cura è scomparsa la disfagia, persiste invece il vellichio in sede faringea accompagnato da tosse.

Non è stato più riveduto.

Caso IV. — S. Umberto, a. 41, commesso di Banca, coniugato, con prole, Parma.

Genitori morti a 84 e 74 anni di marasma senile.

Da bambino soffriva spesso di dolori al ventre.

Ulcera venerea unica a 22 a. La reaz. del sangue sarebbe stata negativa. Nessuna cura perciò. Durante la vita militare cominciarono le sofferenze digestive. Pesantezza dopo i pasti, talora pirosi, mai vomito, sempre un po' stitico. Eruttazioni disgustose. Fu in Ospedale 15 giorni curato con sola dieta. Nel 1924 i disturbi ricomparvero con nausea e conati di vomito, cefalea, vertigine. Sempre stitico, fino ad oggi; sempre irregolare col suo tubo digerente. Ha fatto cure mediche con giovamento temporaneo. I medici hanno sempre escluso la lesione organica. È emorroidario dal 1922. Mai itterizia.

Buon bevitore, ora un po' meno. Non fuma più. Discreto mangiatore, cattivo masticatore, pur avendo dentatura sana.

Non insonnia, appetito capriccioso. Urinazione normale; feci molto scure.

Spesso afte a tutta la mucosa orale e faringea.

Spesso tendenza alla scialorrea.

Qualche giorno fa ha avuto alle quattro del mattino un dolore epigastrico senza causa apprezzabile; dolore lancinante senza nessuna irradiazione. Migliorò con applicazioni calde.

Il medico ordinò delle polveri che fecero bene. Da circa due anni ha disturbi faringei che compaiono a intervalli di 15-20 giorni e sono quasi sempre concomitanti a periodi di stitichezza ostinata. Il disturbo che prevale è una disfagia dolorosa lieve, ma persistente accompagnata da secchezza, vellichio e tosse stizzosa specialmente al mattino. Prima di presentarsi all'ambulatorio della Clinica Otoiatrica ha già consultato ripetutamente numerosi medici e specialisti che hanno consigliato cure locali (pennellazioni, gargarismi, inalazioni, pomate nasali). Recentemente gli è stato proposto un intervento tonsillare (tonsillectomia). In questi ultimi giorni i disturbi si sono notevolmente accentuati, particolarmente la disfagia.

Esame rinologico e faringeo: Fosse nasali normali. La mucosa faringea al momento dell'esame si presenta diffusamente congesta e patinata da secreto denso e aderente, non si osservano granulazioni, il reticolo venoso è bene evidente. Le tonsille atrofiche non presentano nè alla ispezione nè alla compressione lesioni criptiche. All'esame laringoscopico tutto il vestibolo laringeo appare congesto fino in corrispondenza delle false corde vocali; non si nota secrezione catarrale aderente.

Es. obiettivo generale: Sanguificazione ottima (rosso acceso). Nessuna traccia di subittero. Lingua rosea umida. Appar. linfatico integro. Polso non bradicardico.

Lievemente sensibile il frenico destro e lievemente il bottone diaframmatico destro. Non Boas nè Sabatini nè Mac-Burney. Nessun dolore alla pressione anche profonda dell'addome. Dolente vivacemente invece il punto cistico specie nelle profonde inspirazioni. Stomaco, fegato, milza nei limiti.

Es. urine: P. S. 1021. Fosfaturia.

Non pig. bil. nè urobilina.

R. W. negativa; M. B. R. negativa.

Esame radiologico (Prof. A. Rossi).

Nulla all'esofago, nulla al torace, cuore e grossi vasi. Le cupole diaframmatiche sono regolari e mobili. L'area epatica è nei limiti normali, la milza leggermente ingrandita, la fellea non è visibile all'esame diretto.

Lo stomaco, vuoto, a digiuno, col pasto si presenta a forma di cornamusa disposto trasversalmente nella regione epigastrica, col piloro a destra della colonna; i contorni sono netti ovunque; animati da contrazioni peristaltiche vivaci specialmente in corrispondenza dell'antro dove si nota spesso uno spasmo anulare; il bario passa regolarmente in duodeno; il bulbo si presenta un po' largo ed appiattito per la presenza di una tipica impronta in corrispondenza del suo apice; in posizione prona la dilatazione del bulbo si compie normalmente. Alla palpazione si desta dolore sul bulbo duodenale. Il tenue presenta una dilatazione atonica segmentaria.

Nulla di abnorme a carico del colon e dell'appendice.

La radiografia non mette in rilievo calcoli visibili ai raggi X.

Praticando la prova del Graham per iniezione endovenosa si rileva quanto segue:

La fellea è nettamente visibile alla 5ª ora dall'iniezione e si presenta a forma di biscotto allungato con una incisura irregolare alla grande curva; disposta quasi ver-

ticalmente sulla paravertebrale destra e deborda interamente dal margine inferiore del fegato.

Ripetendo l'osservazione si trova che alla 9ª ora (vedi fig. 1 della tav. I) la fellea pur conservando forma e volume invariati, alla sua parte centrale presenta una completa lacuna che la divide in due anfore; una sup. e l'altra infer.; per l'aspetto dell'immagine lacunare pare si tratti di una compressione del bulbo duodenale disteso da gas.

Alla 10ª ora (v. fig. 2 della Tav. I): l'immagine della fellea ha ripreso l'aspetto iniziale, ma è più ristretta (contratta) e nella sede della impronta duodenale ora presenta una immagine più opaca, che si sovrappone all'ombra della fellea ed ha una forma tondeggiante grossa circa come una nocciola.

Alla 12ª ora la cistifellea raggiunge il suo massimo di opacità; si somministra allora un latte opaco grasso (v. figg. 1 e 2 della Tav. II) e si nota che mentre l'ombra della fellea si è rapidamente ridotta uniformemente di volume e si è fatta più pallida alla parte media, invece l'ombra tondeggiante ad essa sovrapposta è rimasta nettamente opaca e il bario somministrato avendo iniettato il duodeno dimostra che quest'ombra abnorme è localizzata subito sopra il bulbo deformato; dopo soltanto mezz'ora dal pasto l'immagine della fellea è quasi invisibile, mentre permane quella tondeggiante sopra bulbare e si nota che mentre è rimasta intensa la sua opacità ha subito una riduzione sensibile di volume. La scomparsa di questa ombra avviene contemporaneamente allo svuotamento totale dello stomaco.

Concludendo: mentre l'esame radiologico diretto ha messo in rilievo la sindrome di una periduodenite, il Graham oltre confermare questo reperto ha dimostrato un'immagine accessoria della fellea che per il suo carattere (tempo di riempimento, sede, modificazioni di forma, svuotamento tardivo rispetto alla fellea) si sospetta dovuto ad un diverticolo della fellea.

Terapia: sospesa ogni cura faringea locale. Sali di Olmitello. Calcio. Papaverina. Urotropina. Belladonna. Olio di oliva a dig. dieta idrocarbonata leggera e vegetariana.

Riveduto dopo 15 giorni di cura il 7-3-1929.

Il paz. dichiara un notevolissimo miglioramento; la disfagia è scomparsa; permane ancora un senso di secchezza in sede faringea più accentuata al mattino. Le funzioni intestinali si sono regolarizzate. Appetito ottimo, scomparsi i disturbi digestivi. All'esame della faringe si nota scomparsa della congestione e riduzione notevole della secrezione che appare meno densa e meno aderente. La mucosa di colore rosa pallido presenta segni evidenti di atrofia. Lieve dolenzia in sede cistica premendo profondamente.

Dopo circa due mesi dalla cura il paz. si dichiara guarito; ogni disturbo faringeo è scomparso. L'obiettività faringea è immutata, la mucosa permane atrofica, ma non si notano alterazioni della secrezione.

La guarigione clinica permane a distanza di un anno.

Caso V. — V. Linda, a. 47, casalinga, coniugata, con prole, Parma.

Padre appendicitico morto poi di tumore cerebrale. Madre morta per ictus apopletico. Un fratello della paz. ha sofferto di disturbi dispeptici. Mestrui a 13 anni, poi sempre regolari. A 20 a. intervento chirurgico che asportò una cisti ovarica destra e l'appendice. A 21 sposò uomo sano dal quale ebbe cinque gravidanze a termine ed un aborto consecutivo a trauma.

Circa 12 a. or sono cominciò a soffrire di pirosi gastrica, eruttazioni e rigurgiti acidi, nausea, stipsi. Tali disturbi ricomparvero poi 4 a. or sono con la stessa sintomatologia, cui in seguito si aggiunsero dolori addominali violenti accessionali, che indipendentemente dai pasti iniziavano alla regione epigastrica e si irradiavano all'ipocondrio, al dorso ed alla spalla di destra. Talora interveniva vomito di liquame amaro che non calmava le sofferenze. Gli attacchi non si accompagnavano ad ittero nè febbre; non sabbia nè sangue visibile nelle urine.

Non feci scolorate nè picee. La paz. anche all'infuori del periodo degli attacchi notò di non poter mantenere il decubito laterale d. perchè provocava dolore con sensazione di un corpo pesante che tendeva a cadere stirando verso d. in corrispondenza all'ipocondrio di questo lato.

Da qualche mese i disturbi digestivi e dolorosi su descritti sono andati aumentando di intensità e di frequenza. La paz. è deperita sopratutto in conseguenza della scarsa

alimentazione cui è costretta. Accusa frequenti cefalee, stipsi ostinata. La paz. ha però polarizzata la propria attenzione su altri disturbi che la conducono all'ambulatorio della clinica otoiatrica. Da circa due mesi è tormentata da disturbi insistenti a carico della gola (senso di secchezza quasi permanente che aumenta durante la notte così da costringerla a bere ripetutamente, senso di calore urente a tutta la mucosa orale e faringea ed alle volte fitte dolorose all'atto della deglutizione). Detti disturbi variano di intensità, ma quasi sempre si accentuano al mattino e nelle ore del pomeriggio.

Obiettività: nessuna traccia di ittero, ma sclere un po' torbide. Una crosta bollosa sul labbro superiore. Dentatura in gran parte guasta e mancante. Qualche afta sulla mucosa interna della guancia.

Niente a carico delle fosse nasali. La mucosa dell'oro e del rinofaringe si presenta di un colore rosa pallido con reticolo venoso ben evidente; secrezione mucosa scarsa e aderente, non granulazioni. Tonsille atrofiche senza lesioni criptiche, scarsa la secrezione salivare. Lingua non patinata, ma di colore roseo diffuso al centro, mentre i suoi margini appaiono piuttosto asciutti; riflesso faringeo abolito.

Deglutizione normale. Frenico destro dolentissimo al collo.

Pure dolente il pizzicamento del cucullare e dello sterno cleidomastoideo a d. Bottone diaframmatico d. positivo. Presente anche il punto deltoideo d. ed il punto di Sabatini. Niente di notevole al polmone all'infuori di una lieve diminuzione di mobilità respiratoria del margine inf. d. (segno di Ramond). Cuore nei limiti con primo tono puntale impuro. Addome trattabile, lievemente dolente la palpazione nella fossa ileo-cecale e sensibile la pressione sull'epigastrio specie sulla metà destra. Particolarmente dolente la zona duodeno-pancreatica; dolentissimo il punto cistico. Il fegato deborda in basso di tre dita trasverse sull'emiclaveare, a margine liscio indolente. La milza nei limiti fisiologici. Non palpabili i reni. Negativo l'esame del sistema nervoso.

Colorazione di Ewald: dopo 45 m' dalla somministrazione di pane e brodo si estraggono 100 cmc. di poltiglia senza muco coi seguenti caratteri:

Reaz. acida; H Cl libero (rosso Congo) assente.

Acido lattico assente. Sangue (benzidina) assente.

Acidità totale 35 %.

Sondaggio duodenale: La sondina entra con difficoltà in duodeno: esce un succo alcalino leggermente verdastro non contenente cellule nè leucociti. Riflesso al solf. di magnesio ed all'ergotamina assente.

Esame delle urine: Colorito giallo. Aspetto liev. torbido. Reaz. acida, P. S. 1018. Albumine. Glucosio. Pig. biliari, sangue assenti. Urobilina ed indacano: traccie. Sedimento scarso senza elem. patologici.

Radioscopia del torace: Negativa anche per quanto si riferisce alle cupole diaframmatiche che non appariscono deformate, con seni costofrenici liberi, mentre la destra è un po' meno mobile della sin.

Reaz. di H. v. den Bergh: diretta negativa; indiretta negativa.

Glicemia a digiuno 0,95 %.

Esame radiologico del tubo digerente (prof. Rossi).

Esame diretto: L'area epatica è in limiti normali; la milza un po' abbassata; lo stomaco vuoto a digiuno, col pasto si presenta a forma di lungo uncino col piloro davanti alla colonna nella stazione eretta e leggermente a d. in posizione prona; ha contorni netti ovunque ed è animato da peristalsi vivace che produce passaggio piuttosto rapido del bario in duodeno; il bulbo è davanti alla colonna (2ª lombare) e presenta un'impronta all'apice ed alla grande curva ed è reclinato medialmente; la seconda porzione è leggermente festonata. Alla palpazione si desta vivo dolore all'esterno del bulbo duodenale in sede fellea.

La radiografia non mette in rilievo calcoli visibili all'esame diretto; il tenue presenta decorso, forma e funzionalità normali.

Dopo 24 ore si è iniettato tutto il colon; esso è abbassato in toto (la flessura epatica è a livello della cresta iliaca d. e la splenica circa tre dita al disopra della sinf.). Ha aspetto atonico con scarse austrazioni; alla palpazione si dimostra mobile, anzi il cieco è abnormemente mobile e spesso inginocchiato medialmente; dal suo polo inferiore deborda una piccola ombra di forma conica, lunga circa 1 cm. che pare un rudimento appendicolare; alla palpazione dolentissimo.

Il cieco oltre ad essere inginocchiato è anche disteso da gas ed ha aspetto marmorizzato.

Fig. 1. — Immagine della cistifellea del caso IV alla 9ª ora dall'iniez. del mezzo di contrasto.

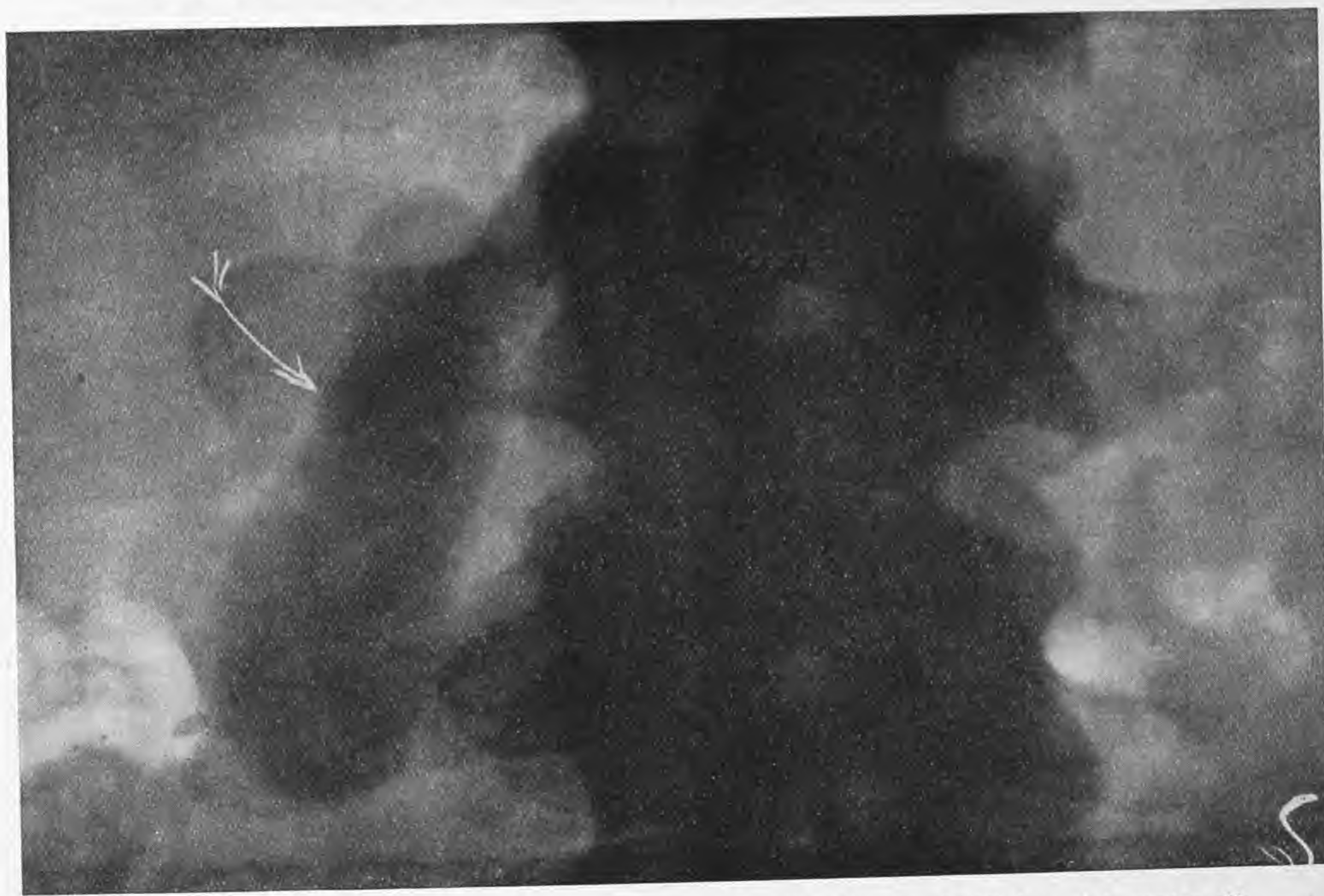



Fig. 2. — Immagine della cistifellea del caso IV alla 10ª ora dall'iniez. del mezzo di contrasto.

Fig. 1. — Immagine della cistifellea del caso IV subito dopo somministrazione del latte opaco grasso.

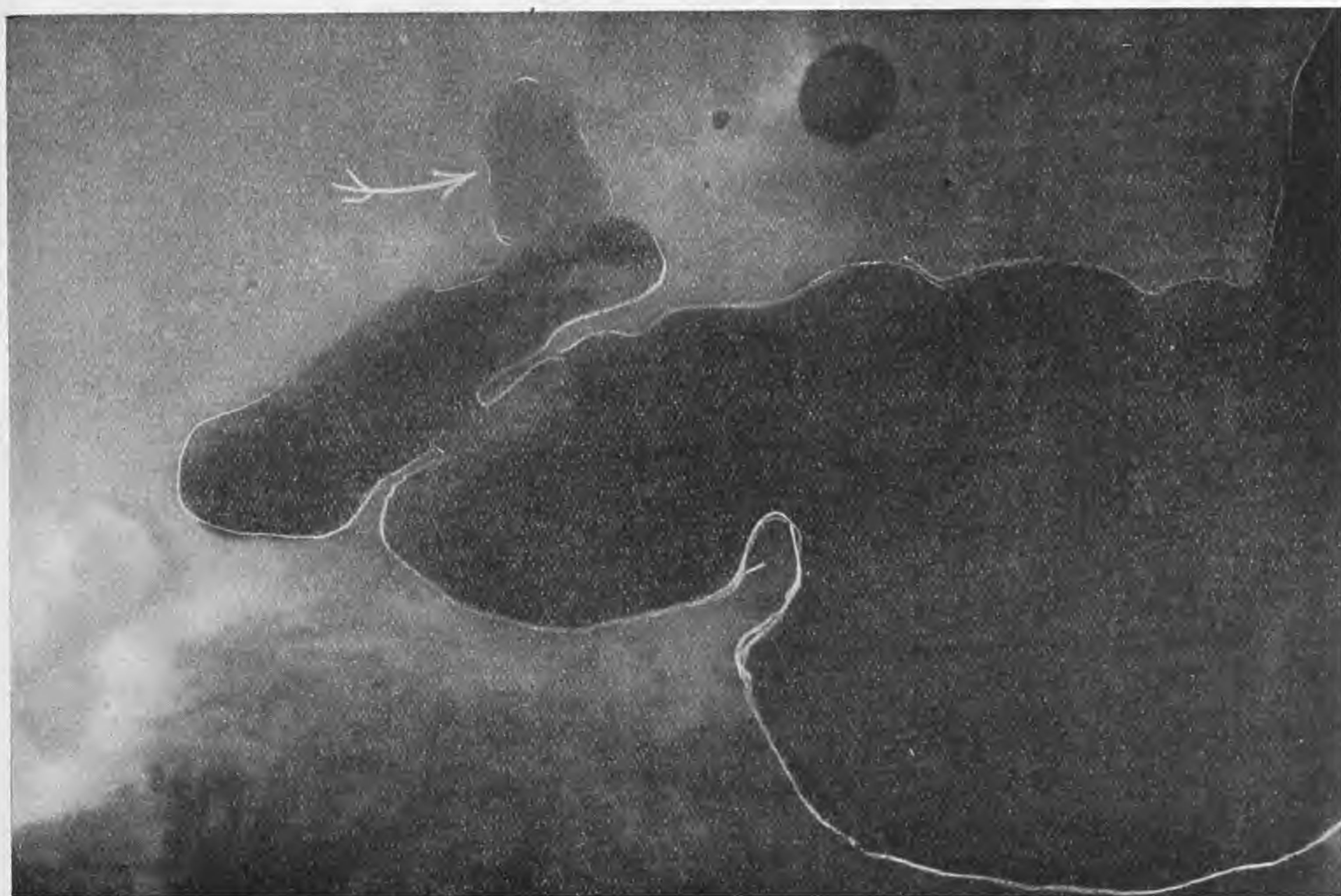



Fig. 2. — Immagine della cistifellea del caso IV: dopo 30 m'. dal latte opaco grasso.

La *prova del Graham* per via endovenosa ha messo in rilievo quanto segue:

La cistifellea, che alla palpazione si dimostra vivamente dolente, si è resa evidente solo alla nona ora (v. fig. 1 della tav. III); è piriforme, piuttosto piccola, mediana, col diametro verticale disposto obliquamente dall'esterno verso l'interno e dall'alto al basso. Alla 12ª ora (v. fig. 2 della tav. III) raggiunge il massimo di opacità senza mutare i suoi caratteri morfologici.

Somministrando un pasto opaco grasso (Rossi) la fellea si riduce leggermente di volume mentre compare la presenza di un'immagine diverticolare (v. fig. 1 della tav. IV I. d.) all'estremo superiore dell'ombra della fellea.

Seguendo il comportamento dell'immagine colecistografica si nota una riduzione piuttosto rapida di forma e volume della fellea mentre l'opacità si va progressivamente attenuando e scompare prima di un'ora; al 40° minuto la fellea è appena visibile mentre l'immagine diverticolare si è ridotta ed è diventata di opacità maggiore (v. fig. 2 della tav. IV).

In complesso l'esame radiologico è in favore di una forma di *colecistite alitiasica con evidenti segni di pericolicistite e segni sospetti di appendicite con peritiflite.*

Fig. 1. — Quadro istologico a piccolo ingrandimento della mucosa faringea del caso V.

Esame istologico della mucosa faringea: Previa anestesia locale si asporta un frammento di mucosa faringea che si fissa in formalina e si include in paraffina. Le fette si colorano con ematossilina-eosina, V. Gieson; muci-carminio, Weighert p. le fibre elastiche.

Lo strato di rivestimento conserva per la maggior parte la sua struttura normale di epitelio piatto polistratificato. In alcuni tratti invece si osserva una necrosi dell'epitelio a tutto spessore e in altri solo un'infiltrazione di elementi linfocitarî (v. fig. 1).

Per quanto riguarda la distribuzione topografica di questi ultimi essa varia così che mentre in alcune parti l'infiltrazione è del tutto superficiale in altre invece sembra la continuazione di quella degli strati sotto epiteliali. Le alterazioni più gravi si trovano invece a carico del corion della mucosa, nel quale si notano oltre una marcata infiltrazione parvicellulare dei piccoli stravasi sanguigni e zone di necrosi. Il processo di infiltrazione infiammatoria ha estensione, morfologia e sede la più svariata. Quanto a que-

st'ultima in alcuni tratti raggiunge profondamente lo strato delle ghiandole mucose senza però interessarle direttamente. In complesso si tratta di un processo infiammatorio cronico della mucosa faringea senza particolari caratteri.

Intervento chirurgico (S. E. prof. R. Paolucci). (Cartella 137).

Numero 113. Seduta operat. 1-2-930.

Diagnosi: Pericolecistite.

Narcosi eterea previa iniez. morfina.

Taglio xifo-ombelicale: Lo stomaco e il duodeno sono assolutamente normali, salvo il fatto che alcune briglie abbastanza lasse rendono quest'ultimo aderente alla cistifellea. Essa è quasi divisa in due da queste briglie in maniera che è ripiegata ad esse su se stessa. Evidentemente alla sovrapposizione delle due mezze vescichette deve essere dovuta quell'ombra circolare notata radiograficamente. Colecistectomia per via sottosierosa ricostruzione del peritoneo, sutura del peritoneo parietale e delle pareti.

12-2-930.

La paz. rientra in Clinica med. dalla Clinica chirurgica.

La paz. si sente bene, afferma che è scomparso il senso molesto di bruciore alla gola. Ha buon appetito. Alvo regolare spontaneamente. Ora è possibile il decubito laterale d. Sempre un po' sensibile il frenico d. al collo ed il punto di Sabatini.

Si riesamina la paz. dopo due mesi. Sta bene, alvo e digestioni regolari, nessuna molestia alla gola.

Caso VI. — M. Teresa, a. 29, coniug. con prole, Parma.

Niente di notevole nel gentilizio. Nell'anamnesi remota un dolore alla regione toracica d. che fu definito dal medico « pleurodinia ». Soffre da anni di stipsi ostinata. Non ha avuto mai aborti, ma un solo bambino sano. Da qualche mese dolori epigastrici una-due ore dopo il pasto, senso di pesantezza, talora pirosi ed eruttazioni. Ha ottimo appetito, ma sempre bocca cattiva, spesso smania la notte per la sofferenza digestiva. Solo una volta di notte ha avuto vomito di sapore acido. Mai itterica, non emorroidaria. Spesso cefalea frontale molesta. I mestrui sono regolari. L'alvo si apre in questi ultimi tempi soltanto ogni due o tre giorni. Con l'accentuarsi della stipsi sono comparsi disturbi di gola caratterizzati da senso di secchezza alla faringe che è più insistente nelle ore notturne e al mattino. In questi ultimi giorni è comparsa sempre di notte una lieve disfagia dolorosa e nelle ore successive al pasto del mezzogiorno la paz. accusa un senso di calore alla mucosa della cavità orale e faringea e secchezza che la costringe a bere ripetutamente senza ritrarne alcun sollievo. Non accusa tosse, respirazione nasale normale, non disturbi auricolari.

E. O.: Condizioni generali ottime, lingua impaniata. La mucosa faringea è lievemente atrofica, pallida e patinata da scarso secreto aderente; il riflesso faringeo è notevolmente diminuito, nulla a carico delle regioni tonsillari e del rinofaringe. Fosse nasali pervie rivestite da mucosa normale.

Niente di notevole all'app. respiratorio neanche radioscopicamente, all'infuori di una lieve diminuzione della mobilità respiratoria dell'emidiaframma d. che non è deformato. Lieve dolenzia del frenico d. Dolente la pressione digitale profonda sulla metà d. dell'epigastrio e più particolarmente sulla zona coledoco-pancreatica. Non punto di Sabatini, ma punto cisistico dolente. Non bottone diaframmatico.

Reni in sede; milza e fegato nei limiti fisiologici

Es. urine: Colorito arancione. Reaz. acida P. S. 1020. Albumine, glucosio, sangue, pig. biliari, assenti. Urobilina, traccie evidenti. Urobilinogeno + + (aumentato). Indacano in copia. Sedimento negativo.

Poichè l'ammalata è stata vista ambulatoriamente non si possono praticare altre ricerche.

Terapia: Dieta con poca carne. Prevalentemente idrocarbonata e vegetale. Sali di Karlsbad. Boldo, rabarbaro e sali biliari. Belladonna.

Dopo due mesi torna a farsi vedere; l'alvo durante il trattamento si è regolarizzato; sono scomparsi i disturbi digestivi e con essi la molestia faringea. Obiettivamente non si notano modificazioni notevoli, all'infuori della scomparsa quasi completa della dolenzia palpatoria all'ipocondrio d.

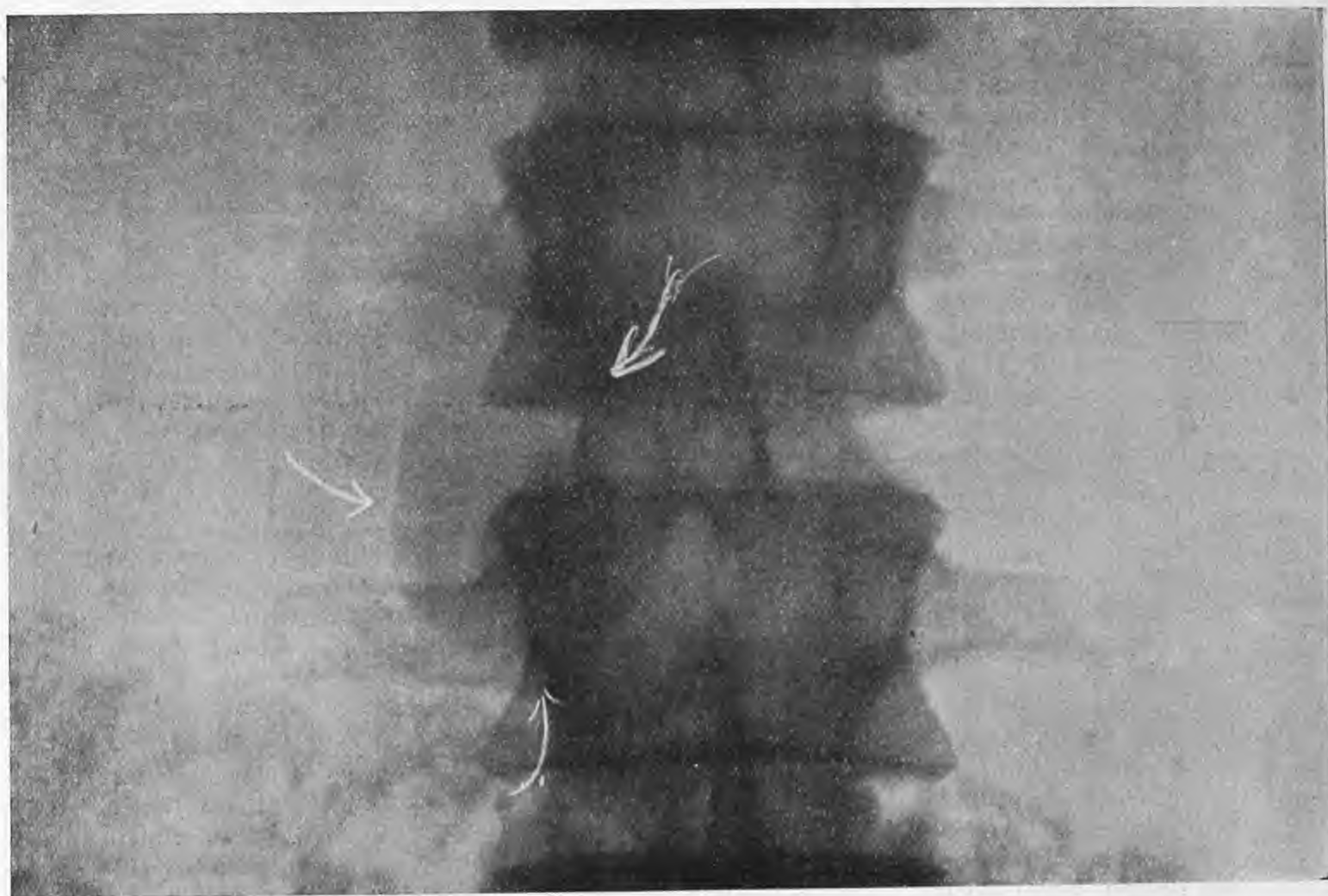



FIG. 1. — Immagine della fellea del caso V alla 9ª ora dall'iniez. del mezzo di contrasto.

FIG. 2. — Immagine della fellea del caso V alla 10ª-12ª ora dall'iniezione del mezzo di contrasto.

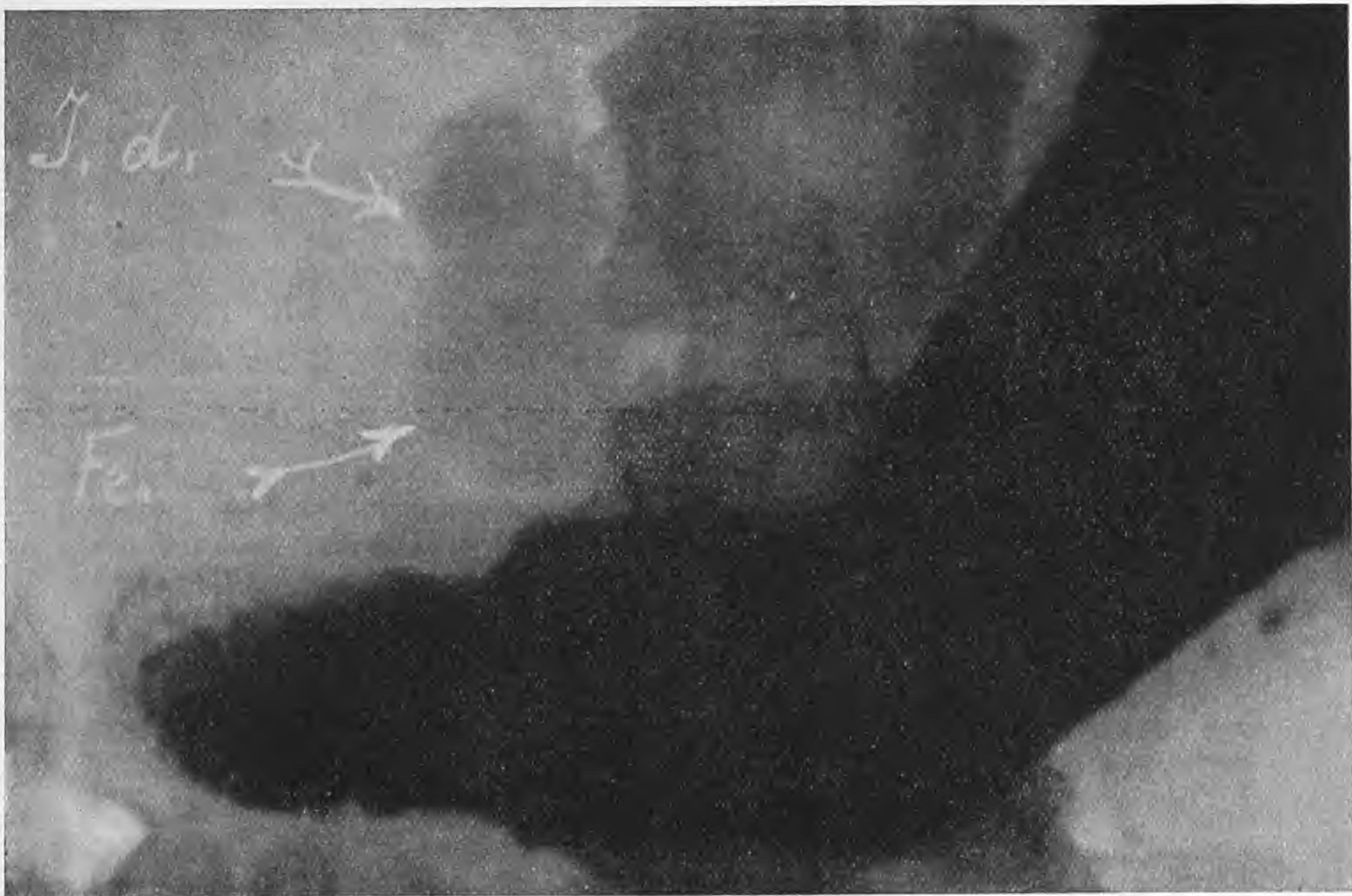



Fig. 1. — Immagine della fellea del caso V alla 12ª ora dopo l'iniez. del mezzo di contrasto e subito dopo somministrazione del latte opaco grasso. — Id.: immagine diverticolare.

Fig. 2. — Immagine della cistifellea del caso V: dopo 40 m'. dal latte opaco grasso. — Id.: immagine diverticolare.

Caso VII. — P. Michele, a. 26, ufficiale, Bari.

Nel gentilizio niente di notevole all'infuori del dato che la madre vivente ha 74 a. è dispeptica da lungo tempo.

Nell'anamnesi personale si rileva che da ragazzo soffrì di « cefalea da scolaro » e fu sempre di stomaco delicato. Soffrì la blenorragia senza complicanze. Ha sempre fumato poco, ma da qualche tempo ha sospeso completamente. Non è bevitore, discreto mangiatore. È stato emorroidario. Va soggetto con frequenza a congiuntiviti. Da tre anni soffre pure con grande frequenza di corizze che in Colonia sarebbero come le congiuntivite, state favorite dalla sabbia.

Le digestioni sempre difficili: sonnolenza, astenia, cefalea dopo il pasto. Peso all'epigastrio, talora sonno disturbato da questa dispepsia. Alvo irregolare con periodi di stipsi cui si alternano dei periodi con « feci di pollo ». I disturbi dispeptici diminuirebbero quando il paz. fa vita di movimento anzichè sedentaria. L'estate u. s. ha sofferto di una eruzione alla cute dell'addome pruriginosa. che secondo il dermatologo, allora consultato, sarebbe stata legata all'intossicazione di origine intestinale. Un altro medico avrebbe parlato di uricemia. È di temperamento eretistico-depressivo, molto instabile in rapporto alle condizioni di funzionalità del suo tubo digerente. Da oltre tre anni accusa disturbi rinofaringei caratterizzati da periodi di lieve disfagia dolorosa che insorge a intervalli di due tre mesi per la durata di alcuni giorni e da un senso di calore e secchezza della mucosa faringea quasi permanente. Al mattino quando si sveglia è tormentato per alcuni momenti da tosse secca senza escreato. Lo scorso anno è stato operato di resezione sotto-mucosa del setto, ma senza alcun vantaggio. Dopo alcuni mesi è stata praticata da un altro specialista una cauterizzazione della mucosa dei turbinati inferiori. I disturbi invece che attenuarsi si sono accentuati. Essi si riacutizzano quasi sempre all'accentuarsi dei disturbi gastro-intestinali.

Obiettivamente: Condizioni generali buone, ma colorito terreo. Le sclere non sono itteriche, ma sporche. Lingua suburrale con alito offensivo.

Lieve congestione della mucosa dei turbinati inf. che si riduce rapidamente sotto l'azione di alcune pennellate di cocaina e adrenalina. Scarsa secrezione mucosa rappresa nei meati medi. Mucosa faringea congesta patinata da scarso secreto mucoso aderente; reticolo venoso bene evidente. Riflesso faringeo molto attenuato. Tonsille normali.

Indolenti i frenici al collo. Niente di notevole all'apparato respiratorio nè al circolatorio. Modicamente dolente il punto cistico. L'addome poco trattabile, sensibile la palpazione del colon trasverso e del cieco. Il fegato è debordante di due dita trasverse dall'arcata costale, con margine normale un po' sensibile. Milza e reni in sede fisiologica. Tipico eritrasma alla regione degli adduttori. Riflettività rotulea vivace.

Esame urine: S. P. 1018. Reaz. acida. Albumina, glucosio, sangue, pig. biliari assenti. Indacano ++ — Urobilinogeno fortemente aumentato (+++); Fosfati ++; Sedim. negativo.

Es. feci: Poltacee con muco, non uova di parassiti. Fibre carnee non digerite.

Terapia: Si sospende ogni terapia faringea locale.

Dieta prevalentemente idrocarbonata-vegetariana. Peptone avanti i pasti. Acqua solfato magnesiaca a digiuno.

15-11-29. Riveduto dopo 20 giorni. Il paz. si dichiara molto migliorato, tanto dei disturbi generali quanto di quelli digestivi faringei. La disfagia è scomparsa, il senso di secchezza è molto diminuito. Non accusa più tosse. La mucosa faringea e nasale è di colore rosa pallido, la secrezione mucosa è fluida e non aderente.

17-1-30. Dopo circa un mese il paz. si dichiara guarito.

La mucosa faringea di colore normale presenta solo traccie di lieve atrofia.

La guarigione persiste a distanza di cinque mesi.

Etiologia e patogenesi.

Tratteggiata così nelle grandi linee la sindrome rino-faringea epatobiliare si poneva subito il quesito di stabilire la sua etiologia e il suo meccanismo patogenetico. Per quanto noi non abbiamo obiettivamente potuto stabilire un particolare e caratteristico *cliché* morfologico costituzionale dei

nostri soggetti, pure noi crediamo che non si possa nè si debba misconoscere l'importanza del *terreno* sul quale la sindrome si impianta. In realtà non tutti gli epato-biliari presentano la sindrome nasofaringea descritta nè certo tutte le rinofaringiti sono accompagnate da disturbi nel campo digestivo, per cui deve esistere un fattore determinante questa associazione, fattore che può essere legato all'agente etiologico o al terreno o ad ambedue. Per quanto si riferisce al terreno nella maggioranza, per non dire totalità dei nostri soggetti, noi abbiamo trovato le note fondamentali del neuro-artritismo in tutte le sue gamme con parentele anamnestiche dirette o del gentilizio con quelle sindromi che il Pende definisce chemioneurosi o con le sindromi diatesiche. Il carattere stesso del riacutizzarsi talora accessionale dei disturbi naso-faringei e di quelli digestivi, la concomitanza di altre lesioni cutanee o mucose, ravvicina la sindrome alla chemio-neurosi e alcune forme di tale sindrome come per es. l'emicrania figurano addirittura talora come associazione morbosa del quadro in questione. Con tali caratteristiche si passa già dalla valutazione del terreno organico a quella del fattore patogenetico vero e proprio.

Prima di tutto è importante cercare di stabilire, oltre alla concomitanza, il vero nesso causale tra la sindrome faringea e quella epato-biliare, stabilire cioè cronologicamente quale delle due sia la primitiva e quale la secondaria: l'anamnesi dà la risposta netta in tal senso inquantochè noi abbiamo costantemente rilevato come i disturbi digestivi precedevano quelli faringei. Ma qualora il criterio cronologico non bastasse a stabilire una reale antecedenza dei fatti dispeptici cui come conseguenza tengono dietro quelli faringei, noi possiamo citare anche l'altro criterio fondamentale, cioè quello *ex adiuvantibus*: i nostri paz. miglioravano più o meno, ma costantemente delle loro sofferenze faringee, prima resistenti alla terapia locale, in seguito al trattamento opportuno del loro tubo digerente. Accanto a questi dati positivi in favore della lesione primitivamente digerente noi potremmo infine citare anche un dato negativo e cioè che la faringite non ha in genere nei nostri casi carattere infiammatorio.

Crediamo necessario insistere su tale assenza di vero carattere infiammatorio perchè questo dato è di interesse fondamentale quando dal quesito sequela patogenetica del complesso quadro morboso, si voglia passare all'esame di quello strettamente etiologico: gli AA. che ci hanno preceduto nell'osservazione di sindromi simili a quelle che descriviamo parlano infatti di *sindromi entero-naso-faringee* (Armengaud) (1) di *faringiti dei dispeptici e degli epatici* (Rousseau) (2) *di infezioni naso-faringee causate dalla dispepsia, il colera infantile e le setticemie nei bambini* (Ernberg) (3) ma per tutti in genere vale il concetto che si tratti di « setticemie a punto di partenza intestinale, fissate per un tropismo elettivo sul naso-faringe ».

Accanto a questa etiologia nettamente infettiva e per lo più colibacillare noi crediamo che si debbano prendere in esame altre possibilità che nei nostri casi almeno sono le più frequenti.

---

(1) Monde Médical, 1-3-1929, pag. 148.
(2) Presse thérm. et Clim., 30-10-1924, pag. 623.
(3) Acta Pediatrica, Stokholm, 1927, VII, pag. 87

Oltre alla già accennata assenza di fatti infiammatori veri e proprî nel faringe dei nostri paz. parla in questi contro la genesi infettiva locale il fatto che solo raramente si è osservata febbre o anche febbricola; senza ripudiare del tutto la possibilità etiopatogenetica infettiva noi crediamo dunque che si debba prendere in considerazione: *a*) *l'azione sul faringe di tossine di origine intestinale* che si eliminano per le mucose; *b*) *l'azione delle tossine medesime sulla vascolarizzazione e sull'innervazione vegetativa degli organi* in questione. Si comprende come queste cause possano eventualmente anche favorire l'impianto in faringe di germi con una modalità molto più facile a comprendersi che non il problematico « tropismo elettivo » invocato dagli AA. francesi.

L'idea di una lesione vascolare del faringe consecutiva a disturbi epatobiliari sorge alla mente in via di analogia con il classico reperto clinico di varici esofagee nella cirrosi epatica, ma noi crediamo che qui l'analogia non possa invocarsi perchè non di lesione epatica parenchimale nè tanto meno di lesione capace di modificare in via meccanica il circolo si tratta nei nostri casi; d'altronde i segni di stasi vascolare faringea mancano all'esame dei nostri paz. almeno nelle forme tipiche e il dato anamnestico di una secchezza faringea molesta quasi sempre denunciata dai paz., parla piuttosto contro anzichè in favore di una iperemia locale. Prove sicure anche in favore di un disturbo faringeo dovuto a lesioni nervose vegetative tossiche o riflesse (dolore) noi non possiamo averne, a meno che non si voglia tener presente il fatto, che del resto può essere secondario, anzichè primitivo, della straordinaria frequenza con la quale nei nostri casi il *riflesso faringeo* era debolissimo o *abolito*.

In conclusione noi riteniamo che tutti i fattori etiopatogenetici accennati possano entrare in giuoco e variamente combinarsi nella produzione dei disturbi faringei consecutivi a disfunzione epato-biliare, ma come il meno importante almeno per la frequenza, noi riteniamo il fattore infettivo, mentre attribuiamo la massima importanza a quello tossico anche per la concomitanza di disturbi cutanei e mucosi pei quali difficilmente potrebbe invocarsi altro meccanismo etiopatogenetico.

Se dopo aver cercato di individuare la genesi, il determinismo ed i fattori etiologici della parte rino-faringea del nostro quadro morboso discendiamo ad esaminare i fattori che creano e sostengono la sindrome epato-biliare si può essere anche più espliciti nelle conclusioni. Il quadro che più si attaglia a tutti i nostri reperti è quello della *discinesia biliare* di origine diversa (periviscerite, distonia vegetativa, colecistite alitiasica, ecc.), ma sempre con il risultato di un *deficit* o di un'anomalia di secreto biliare nell'intestino e perciò con fatti dispeptici e tossici di vario genere e intensità: in tal senso parlano i reperti anamnestici e obiettivi, quelli radiologici, quelli forniti dal sondaggio duodenale e dall'esame coprologico, l'indacanuria e urobilinuria frequenti, nonchè il criterio *ex adiuvantibus* del miglioramento ottenuto coi colagoghi, coi coleretici, colla dieta adatta. Anche qui però il fattore infettivo deve essere preso in considerazione e forse con maggior ragione che non per il faringe. I vantaggi talora ottenuti nei nostri casi col vaccino specifico ce ne danno conferma e naturalmente è quasi sempre il b. coli in causa, ma secondo la nostra esperienza esso è più spesso in

causa a sostenere i fatti di colite che pressochè costantemente seguono alla discinesia biliare, anzichè quale fattore della discinesia stessa che nei nostri casi sembra più spesso legata a cause meccaniche ed estrinseche che non a localizzazioni infettive a tipo colecistico o angiocolitico.

*
* *

Tratteggiate così il più succintamente possibile sulla guida dei dati clinici le possibilità etiopatogenetiche che stanno a base della sindrome faringo-epatobiliare, ci è sembrato interessante affidare all'esperimento la riprova, almeno parziale, dei concetti or ora esposti sulla successione cronologica e causale dei fatti morbosi.

Come animali da esperimento ci servirono cani di grossa taglia nei quali per tutt'altra finalità di ricerca venivano create dal collega prof. Giuliani della Clinica chirurgica di Parma, che qui ringraziamo, delle condizioni sperimentali che verremo ora esponendo e che ci parvero particolarmente adatte a portar luce su alcuni punti del problema etiopatogenetico da noi impostato.

Riportiamo senz'altro i protocolli dei tre animali che venuti a morte dopo un relativamente lungo periodo di tempo ci servirono per istituire ricerche istologiche sulle condizioni del faringe:

Intervento n. 9 (6-8-929).

Cane bastardo maschio Kg. 11,5 1 cmc. morfina e narcosi eterea. Iniettato in cistifellea 1 cmc. di emulsione b. coli, in soluz. fisiol.

Vomito dopo il pasto 3-5-6 ottobre. Vomito dopo il pasto 3 novembre. Ucciso il 5-1-930.

Polmone e cuore normali. Organi addominali in posiz. normale. Non aderenze fra cistifellea e organi circostanti. Cistif. piena di bile densa di color gialliccio che deposita al fondo abbondantissime e minute concrezioni simili a fine sabbia. Non stenosi intestinale.

Intervento n. 14 (17-8-1929).

Cane bastardo maschio Kg. 15. Morfina, etere, iniez. in cistifellea di 2 cmc. di emul. b. coli. Scollamento distacco cistifellea e fissaz. al duodeno.

1-10-29. Vomito dopo il pasto. Ucciso il 15-1-1930 perchè in cattive condizioni.

Dimagr. cuore e polm. N. N.; cistifellea fissata al duodeno solo nella parte inferiore e ciò fa pensare che abbia potuto ugualmente contrarsi. Piena di bile di color giallo arancio.

La cultura della bile ha dato sviluppo a b. coli.

Intervento n. 15 (17-8-1929).

Cane bastardo maschio Kg. 9. Morfina etere. Iniez. in cistifellea di due cmc. di emul. b. coli, scollamento cistifellea fissaz. al duodeno.

15-1-1930. Stomaco fortemente dilatato. Cistifellea molto grossa piena di bile. Cistico epatico e coledoco ripieni di bile: quest'ultimo della grossezza di un dito mignolo. La bile verde scura, densa lascia trasparire numerose concrezioni scure della grossezza di una testa di spillo. La cultura della bile ha dato sviluppo di b. coli.

Di questi tre animali dunque nei quali si era prodotta sperimentalmente una colecistostasi con infezione contemporanea di b. di coli, uno (n. 9) non presentava segno alcuno di aderenze nè comunque di stasi biliari, ma solo delle minime particelle contenute nella bile cistica dovute con ogni pro-

---

Comunicaz. XXXIV Congr. Chirurgia, Roma, 1930.

babilità alla iniezione di bacterium coli praticatavi. Gli altri due cani (14-15) presentavano invece (specie il 15) segni di colecistostasi oltre alla presenza del b. coli coltivato dalla bile cistica.

Di tutti e tre i cani venne subito dopo la morte (avvenuta in gennaio 1930) prelevato un lembo di mucosa faringea e dopo fissaggio in formalina, si allestirono delle sezioni in serie che furono colorite con emallume-eosina, muci-carmio, V. Gieson, Weigert per le fibre elastiche.

Due cani sani (cane 1 e 2) furono uccisi con iniezione di stricnina e immediatamente si prelevò dal loro faringe come si era fatto per gli altri tre un lembo di mucosa, dalla quale colla stessa tecnica si allestirono dei preparati, che servirono di orientamento e di controllo. Cominciamo col dare qualche ragguaglio sulla mucosa faringea normale del cane (v. fig. 2).

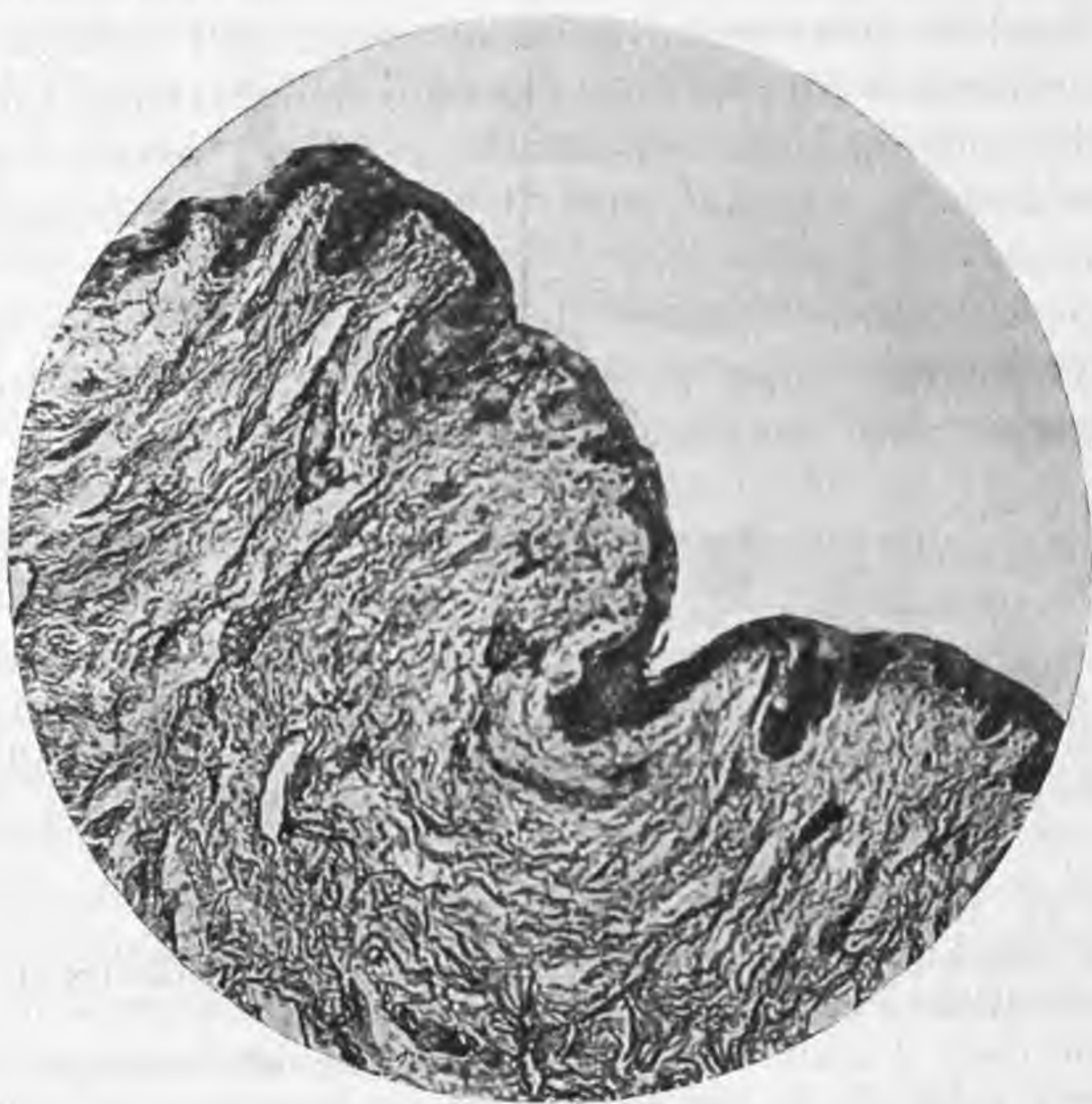



FIG. 2. — Quadro della mucosa faringea normale di cane.

La struttura della mucosa del rinofaringe e faringea del cane ricorda quella dell'uomo salvo alcune variazioni nella distribuzione dell'epitelio cilindrico e di quello pavimentoso; la presenza nel cane di una finissima tralma di pieghe e di solchi e in alcune razze di una particolare e varia pigmentazione distribuita a chiazze irregolari oltre che nella faringe, sulla mucosa del palato e della bocca.

Nelle fosse nasali e nell'epifaringe l'epitelio è cilindrico pluristratificato, nell'oro e nell'ipofaringe invece (v. fig. 2) è pavimentoso e riposa su di un ampia membrana basale omogenea che ricorda quella della mucosa faringea e nasale dell'uomo. Il corion è costituito in gran parte da un ampio tralicciato connettivale a maglie ampie negli strati più superficiali, a strati stipati in quelli più profondi riccamente vascolarizzato e provvisto di ghiandole mucose e di piccoli ammassi di follicoli linfatici.

FIG. 3. — Quadro della mucosa faringea del cane N. 15.

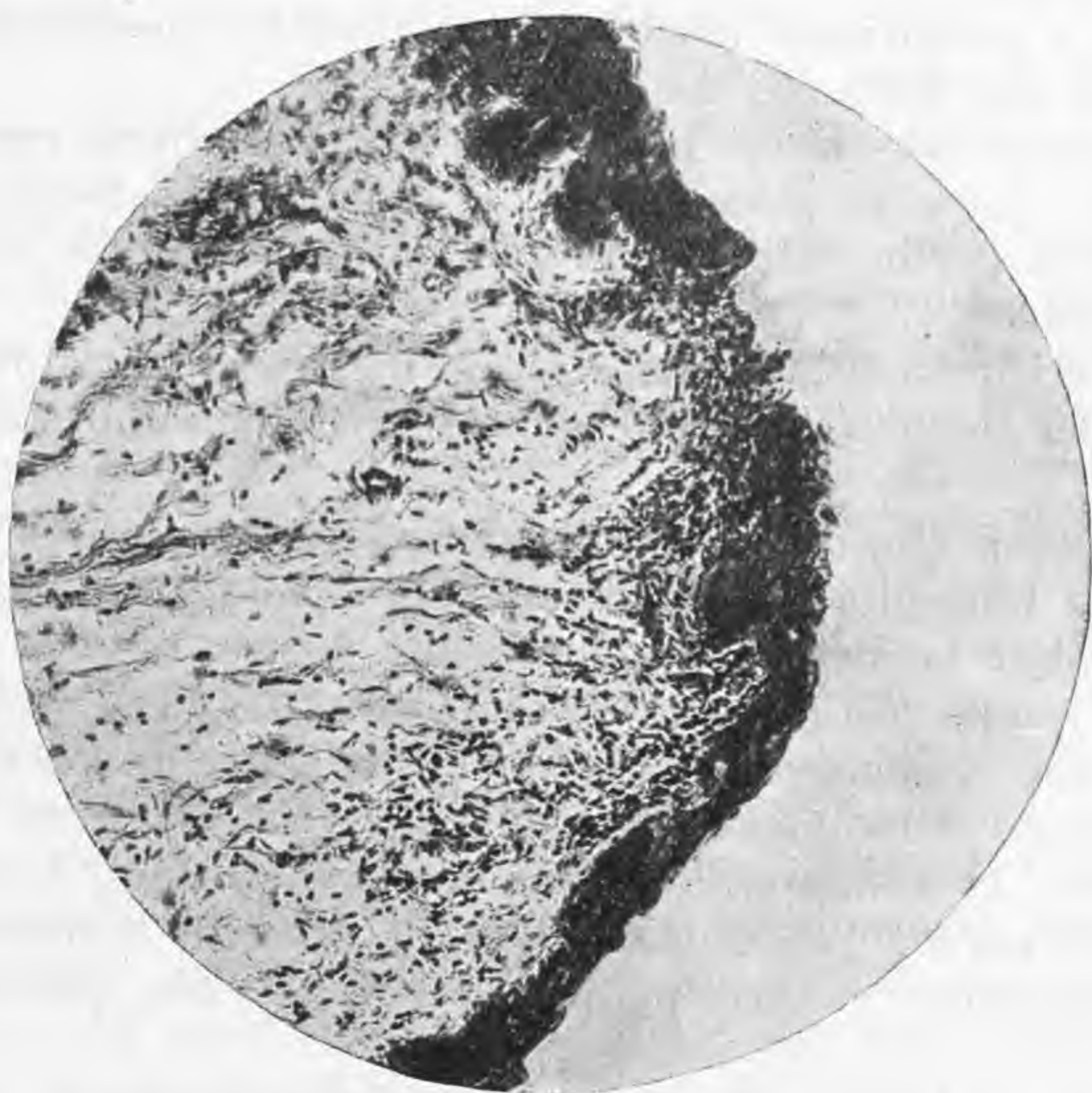



FIG. 4. — Quadro della mucosa faringea del cane N. 15.

Le alterazioni riscontrate a carico della mucosa faringea dei cani operati si riducono a piccoli focolai di infiltrazione infiammatoria per lo più sotto-epiteliale (v. fig. 3) con conseguenti fatti di degenerazione e in alcuni punti di necrosi dell'epitelio sovrastante (v. fig. 4); non esiste una vera congestione vasale nè vi sono dimostrabili fatti degenerativi a carico del corion nè delle ghiandole mucose, che con le colorazioni elettive appaiono ripiene di secrezione mucosa normale.

Per quanto modeste tali lesioni ci sembrano dimostrative e sufficienti a dimostrare anche in via sperimentale l'esattezza del nostro asserto sulla possibilità di lesioni faringee da disfunzione colecistica.

Deduzioni terapeutiche.

Non possiamo concludere questa nota senza soffermarci su qualche considerazione di indole terapeutica, che della interpretazione etio-patogenetica della sindrome da noi data è la più diretta ed utile conseguenza.

Come abbiamo ricordato molti dei nostri paz. ponevano in prima fila tra le loro sofferenze soggettive i disturbi naso-laringo-faringei. Essi perciò richiedevano insistentemente al medico curante o allo specialista di essere sottoposti ad un trattamento locale che fosse capace di liberarli dalle sofferenze denunciate. Orbene la nostra pratica ci ha insegnato come ogni trattamento locale in tali forme sia destinato a sicuro insuccesso non solo, ma talora addirittura capace di peggiorare le condizioni preesistenti.

La astinenza più assoluta da ogni terapia locale sarebbe in questi casi l'ideale, ma poichè i malati difficilmente vi si rassegnano e si tratta spesso di soggetti a sfondo nevrosico netto, si potrà accontentarli ricorrendo e qualche collutorio o gargarismo alcalino ed a qualche sporadica instillazione nasale di metalli colloidali.

Si dovrà invece proscrivere nella maniera più assoluta ogni manovra o trattamento che, come le pennellazioni e causticazioni locali, può servire solo ad irritare e perciò esacerbare le lesioni rinofaringee e sopratutto le sofferenze soggettive.

Il trattamento medico generale e locale in senso epato-biliare dà invece in questi casi dei risultati che certe volte non esiteremmo a definire meravigliosi.

Come sempre in clinica la terapia deve essere individuata caso per caso, ma nelle grandi linee noi possiamo dare queste indicazioni principali: innanzi tutto regolare la dieta tenendo presente quanto oggi ci insegna la fisiopatologia in questo campo: i grassi non sono in questi ammalati sempre così dannosi come si riteneva in passato, ma si tratta di saperne indicare la qualità e sopratutto il momento di assunzione e l'associazione con certi cibi anzichè con altri. Le sostanze albuminoidi in genere sono le più dannose a questi ammalati perchè capaci sopratutto di favorire le putrefazioni intestinali e di aumentare i disturbi tossici riflessi che i paz. particolarmente lamentano.

Gli idrati di carbonio invece potranno somministrarsi, anzi dovranno somministrarsi con una certa larghezza specialmente sotto forma di amilacei e farinacei in genere. La dieta dovrà contenere vegetali cotti e crudi in

abbondanza con sola esclusione di quelli che, per abbondanza eccessiva nel loro contenuto in cellulosa, possono nuocere alla colite, concomitante in molti di questi casi; dovranno naturalmente proscriversi le droghe, le sostanze piccanti, le salse, gli intingoli, i caffeinici, gli alcoolici, questi ultimi oltre che per l'azione generale, per quella elettiva sull'apparato epatobiliare ed anche per l'irritazione locale che sono capaci di indurre sul faringe. Dal punto di vista medicamentoso noi siamo ricorsi alle sostanze colagoghe e coleretiche e cioè ai sali di magnesio, al peptone, all'olio di oliva, al rabarbaro, al boldo, al calomelano, al mentolo, ai sali biliari ed ai prodotti biliari in genere. Spesso abbiamo associato a queste sostanze degli antispasmodici (bromici, valeriana, atropina, ecc.) e talora, quando un fattore infettivo colecistico sembrava in causa siamo ricorsi ai salicilici, all'urotropina, ai derivati acridinici per via endovenosa.

A quest'ultima parte della terapia, almeno teoricamente considerata come disinfettante delle vie biliari, abbiamo fatto seguire in certi casi un trattamento con vaccino o con batteriofago per os ritraendone reale vantaggio, specialmente riguardo alla febbricola quando esisteva.

Anche dell'uso dei fermenti lattici ci siamo talora giovati; questi li abbiamo usati anche con particolare utilità per via duodenale (iniettati attraverso la sondina) ed il dott. Botteri che li usò largamente nella nostra Clinica medica ne ha riferito altrove. Con la sondina duodenale praticammo anche in qualche caso il così detto « drenaggio medico delle vie biliari » somministrando alcune delle sostanze coleritiche e colagoghe attraverso la sonda, avendo però l'avvertenza di reiniettare in duodeno l'abbondante flusso biliare che così si otteneva. Alcuni dei nostri paz., tra quelli forniti di possibilità economiche, si sono giovati di cure di acque minerali alcaline e sopratutto solfato cloruro sodico-magnesiache.

Considerazioni riassuntive e conclusioni.

Sulla base di una casistica ormai numerosa, della quale nella nostra esposizione è stato dato un saggio con qualche esemplare dei più tipici, casistica che ha il controllo ed il conforto non solo dello studio clinico, ma anche di quello radiologico e sperimentale e talora dell'intervento biopsico e quasi sempre del criterio *ex adiuvantibus*, noi crediamo di essere riusciti a porre in rilievo, a delimitare nei suoi confini e sopratutto nei suoi rapporti etiopatogenetici una sindrome che si può definire *colecisto-naso-faringea*.

Si tratta di soggetti per lo più a tara neuro-artritica e con labilità neurovegetativa, che si presentano all'internista o allo specialista accusando dei disturbi cronici del rino-faringe e dell'apparato digerente.

Su questo sfondo generale noi ci troviamo spesso di fronte ad una certa diversità di quadri obiettivi che noi abbiamo illustrato tanto dal punto di vista rino-faringeo quanto dal punto di vista digestivo; ma lo studio dei quadri stessi ci ha condotto non solo a riferirli più o meno tutti ad una unica genesi, ma anche all'identificazione di questa.

Dati clinici, radiologici, reperti operatorî, risultati sperimentali ci conducono infatti costantemente a porre in evidenza una lesione nella funzione della vescichetta biliare in questi soggetti.

Cronologicamente e quindi etiologicamente tale interessamento cistico precede l'interessamento rino-faringeo e la lesione colitica concomitante nè rappresenta quasi sempre il tratto etiopatogenetico d'unione. La lesione colecistica primitiva può avere a base anatomica una colecistite più o meno larvata, un angiocolite lieve senza ittero, una pericolecistite ed anche una cistifellea a fragola, condizioni tutte che funzionalmente conducono a quella che si definisce oggi *la discinesia delle vie biliari*, e che in soggetti del tipo chemioneurotico in questione può essere in causa anche all'infuori di ogni lesione anatomica.

Poichè spesso un fattore infettivo (b. coli) è a base della lesione anatomica colecistica o per lo meno della colite concomitante, si poteva pensare (e alcuni AA. lo hanno ammesso per i rapporti tra enteriti e faringiti) che anche le lesioni rino-faringee dei nostri paz. fossero di natura infettiva secondaria. In base ai nostri reperti invece, noi siamo condotti a ritenere che i disturbi rino-faringei più che di natura infettiva siano di natura tossica e da porsi sullo stesso piano di certe manifestazioni a carico della cute e delle mucose, che noi abbiamo descritto come concomitanti o alternantisi con quelle rino-faringee.

Senza dunque pretendere di aver scoperto una sindrome nuova noi crediamo di poter affermare che:

1) certe sindromi entero-colitico-faringee che con peculiari caratteri si impiantano in determinati soggetti sono etiologicamente legate ad una lesione anatomica o funzionale della cistifellea;

2) i rapporti etio-patogenetici di tale lesione con quella rino-faringea sono stati da noi rilevati non solo con l'indagine clinica, con quella radiologica, col controllo operatorio, ma bensì anche con la riproduzione sperimentale;

3) nell'etiologia della lesione colecistica primitiva entrano in causa le condizioni neuro-vegetative del soggetto e talora in via primitiva o secondaria l'infezione, mentre nell'etiologia della lesione rino-faringea il fattore infettivo è da escludersi o passa in seconda linea per far posto al disturbo primitivamente tossico di origine intestinale;

4) conclusione pratica fondamentale e conferma attraverso il criterio *ex adiuvantibus* alle nostre asserzioni: tali sindromi richiedono un astensionismo terapeutico assoluto dal punto di vista rino-faringeo, mentre guariscono o per lo meno migliorano sensibilmente con un trattamento dietetico e medicamentoso rivolto in parte alle condizioni dell'intestino e sopratutto alla funzione colecistica.

RIASSUNTO.

Gli AA. descrivono dettagliatamente una sindrome colecistofaringea: il quadro è illustrato e documentato con rilievi clinici, esami radiologici e funzionali, reperti operatorî e sperimentali, che conducono a stabilire il terreno organico su cui a preferenza la sindrome si impianta, la sua etio-patogenesi, il suo decorso, il suo trattamento.

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. Ascoli †, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Ottobre 1931 - IX Num. 10

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI †
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica delle Malattie Infettive e Contagiose - R. Università di Roma.

Dati sperimentali e clinici sul valore profilattico e curativo del siero antidifterico.

Prof. Tommaso Pontano, direttore inc.

Premessa. — Durante molti anni ho studiato con amore *il problema dell'infezione difterica.* Piccole indiscrezioni, che hanno travisato le mie opinioni sull'argomento, mi hanno messo sul punto più volte di uscire dal riserbo che mi ero imposto durante il periodo dell'esame spassionato del problema; ho voluto attendere fino ad oggi per evitare di portare convinzioni formate solo sulla pura visione del malato, e per riferire i risultati del diretto esame sperimentale e clinico del problema. Il mio contributo giunge in una fase di discussione appassionata, quando l'animo degli studiosi comincia ad essere scosso su credenze, che sembravano incrollabili, quando si apre promettente una nuova via nella difesa delle popolazioni contro la difterite, ancora minacciosa.

Prevedo critiche, dissensi, dichiarazioni fondate sulla fede di lunga esperienza clinica; ma penso che in tema di esperimento e nella serena visione dei problemi terapeutici la verità non può essere offuscata o velata da tradizioni di pensiero, da un senso affettivo che si sostituisce alla critica, e tanto meno da un qualunque interesse che miri a sostenere mezzi terapeutici non rispondenti alla necessità suprema della medicina: la cura del malato.

Vorrei che cifre, commenti, conclusioni fossero con animo sereno controllate e meditate, e non provocassero subitanee proteste, dettate dalla ine-

vitabile sensazione di disagio che le mie parole possono destare. Le attuali conclusioni sono frutto del lungo travaglio di chi dovette a poco a poco rinunziare agli entusiasmi, dopo ostinati e minuziosi tentativi.

La mia esposizione sarà schematica e riguarderà tre punti fondamentali: *l'esperimento, la statistica, la clinica.*

1°. L'ESPERIMENTO.

L'infezione difterica, dopo un periodo storico, clinico (Bretonneau) e anatomico (Virchow), subì in pochi anni una vera rivoluzione con la scoperta del germe (1884) con l'introduzione della sieroterapia (1893) e della vaccinazione (1913).

Scoperto l'agente morboso, furono studiate e le proprietà patogene e il meccanismo d'azione; sulla fede degli sperimentatori, *l'infezione difterica umana fu concepita come una malattia tossica*, anzi, col tetano, *come il prototipo delle malattie tossiche*. Il siero antidifterico infatti mirò a combattere dell'infezione l'esponente tossico; il vaccino fu un *tossivaccino* e doveva anche esso prevenire l'intossicazione; subirà modificazioni sostanziali, ma resterà fondamentalmente un *tossivaccino*. Ogni ricerca di controllo si concentra nella valutazione delle difese antitossiche dell'organismo, nella misura del potere tossico delle varie tossine, si ferma a stabilire le conseguenze immunitarie antitossiche del siero e dei varî vaccini: all'infuori della intossicazione difterica solo qualche autore isolato ricerca l'esistenza di altri danni: ogni tanto sorgono tentativi di terapisti che vogliono aggiungere mezzi di cura ausiliarii: ogni dissenso, ogni tentativo sono sommersi dalla gloria del siero, dalla prepotenza dell'esperimento.

Furono utilizzati nell'esperimento gli animali recettivi: le cavie; prima con inoculazioni bacteriche, poi con tossina. La constatazione che l'animale da esperimento moriva per tossiemia, il fatto che lavorare con la tossina era impresa più facile, e quasi matematica, *fece presto sostituire alla malattia provocata con bacteri la malattia provocata con la tossina.* Behring stesso fu il promotore di questo metodo di esperimento. Per tutte le conclusioni sperimentali, che si vollero riportare sull'uomo, la *tossiemia provocata con tossina nella cavia si identificò con la difterite umana*; fino alle estreme conseguenze: se un mezzo curativo poteva salvare la cavia, esso doveva salvare l'uomo malato!

Questo indirizzo sperimentale, che ancora continua a dominare ogni ricerca in tema di terapia e di profilassi della difterite, è *la base di un primo fondamentale errore*: è *sostanzialmente errato in effetti stabilire identità tra la malattia umana e la tossiemia della cavia*, non si può oggi non riconoscere quanto danno apportava l'acclamata affermazione di Behring: dopo la scoperta dell'antitossina, « la *terapia della difterite s'è messa per una nuova via; da sintomatica s'è trasformata in terapia etiologica* ».

L'osservazione clinica, come meglio vedremo in seguito, ogni giorno dimostra errato il concetto: che la difterite umana non sia da identificare con la tossiemia difterica dell'animale, dimostra ad evidenza la constatazione che almeno i 4/5 dei difterici che noi giornalmente osserviamo presentano *lesioni locali* e scarsi sintomi tossici, che nella *sede* è il pericolo (laringe), che la maggior parte dei casi gravi è tra i laringei, che la maggior parte degli insuccessi è tra i laringei con complicazioni. Chè anzi dacchè la indagine batte-

riologica ci è di guida nel riconoscimento del malato di difterite, il quadro terrificante della difterite per sè tossica è confinato nel capitolo della *difterite maligna*, che è eccezionale nella ordinaria visione dei difterici, che può presentarsi frequente solo in rare epidemie con casi frequenti di eccezionale gravità. Il quadro invece della difterite stenosante del laringe, predomina ancora come l'esponente più grave e mortale della difterite ordinaria; questo malato, che nella stenosi è minacciato da soffocazione, che anche nell'uso degli espedienti salvatori è minacciato per complicanze mortali, è l'esponente più frequente della gravità della difterite; in esso non preoccupa la tossiemia, preoccupa la conseguenza della malattia locale; *nella sede il pericolo;* se le pseudomembrane, invece che sul laringe, fossero sulle tonsille, sugli archi palatini, ogni pericolo di gravità sarebbe annullato o ridotto a percentuali assai basse.

Tra i nostri morti per difterite 88 % appartengono alle difteriti del laringe. Tutti gli esperimenti, che hanno avuto di mira *solo la difesa tossica contro la difterite*, peccano di parziale visione del problema e ne trascurano la parte più importante.

Dall'esperimento ha, sulla traccia segnata da Behring, origine il *siero profilattico e curativo della difterite*. Poichè molti mostrano di aver dimenticato il punto di partenza della sieroterapia antidifterica nell'uomo, ricordo le conclusioni di Behring e di Wernicke.

Il sangue di animale, vaccinato e immunizzato contro la difterite, contiene una sostanza che distrugge o neutralizza il veleno difterico, cioè una antitossina; essa si trova nel latte e nel siero degli animali immunizzati.

La mescolanza in vitro del siero proveniente da animale vaccinato e di tossina difterica, la rende inoffensiva. Inoculata alle cavie, le protegge contro l'injezione ulteriore di tossina difterica, e conferisce ad esse immunità passiva, che scompare dopo un certo tempo. « *Essa è capace di prevenire gli accidenti ulteriori d'intossicazione, ma non è capace di uccidere i bacilli, nè di riparare le lesioni già avvenute* ».

L'esperimento di Behring adunque chiaramente si esprime: *il siero è solo antitossico, è profilattico, poichè impedisce la malattia, può essere curativo solo se adoperato prima che la tossina abbia danneggiato i tessuti;* solo antitossico adunque nel concetto di Behring, ed entro limiti assai angusti di tempo: nessuna azione sui bacilli e sulle lesioni locali. Avrebbe dovuto sorgere una certa diffidenza contro la sieroterapia umana, conoscendo: 1) con quanto ritardo la diagnosi *precoce* della difterite è possibile anche nelle mani più esperte; 2) conoscendo quanto pochi sono i malati di difterite in cui preoccupa la tossiemia, e quanto frequenti quelli nei quali la lesione locale è causa di morte o di complicanza.

Non mancarono le voci discordi (Scleich, Kassovitz, ecc.). Già Behring accennava ad un aumento eventuale di siero, se inoculato con ritardo: la tossiemia dell'animale, anche quando era stabilita, poteva essere riparata aumentando le dosi di siero (Meyer). Doenitz cercò di determinare se e fino a qual punto il siero fosse in grado di sciogliere dai suoi legami la tossina già fissata: usando la via endovenosa egli trovò che gli animali inoculati col siero 10' dopo l'inoculazione di tossina guarirono; perirono quelli inoculati dopo 15'; solo se l'intossicazione è lieve (1 dose 1/2 mortale) gli ani-

mali possono essere salvati anche dopo 6-8 h., mentre se si lavora con dosi pari a 7 dosi mortali dopo 1 ora non si salva più nessun animale!

A malgrado di queste chiare esperienze, *si commise un secondo grave errore, quando si volle dalla sieroterapia, trasportata di peso sull'uomo, la salvezza dei malati già intossicati e si pretese la guarigione delle lesioni locali, quando si pretese di ottenere sull'uomo malato quello che era venuto a mancare nell'esperimento sull'animale.*

Le esperienze sugli animali non subirono smentite sperimentali mai. Anche nelle discussioni più aspre, che sorsero specialmente nella patria di Behring, ogni nuovo controllo trovò granitico l'edifizio sperimentale.

L'esperimento però seguì la traccia segnata dai primi ricercatori: fu affrontato sempre il problema provocando la tossiemia negli animali con la inoculazione di tossina difterica, fu trascurata dai più (poche furono le eccezioni: Kolle e Schlossberger, ecc.) la malattia provocata dalle inoculazioni batteriche.

Evidenti differenze corrono tra *una intossicazione con tossina*, inoculata in dosi piccole o massive, e *una malattia*, provocata da germi vivi e riproducentisi in loco. Se un confronto può esser fatto tra danni tossici nell'animale e nell'uomo, se un parallelo si deve stabilire tra azione curativa del siero nell'animale e nell'uomo, nell'animale si deve provocare la tossiemia come nell'uomo la provocano i bacterî viventi, anche se infezione e inoculazione di tossina culminano nel medesimo effetto finale. Proteggere contro l'azione locale e generale della tossina non può equivalere a protezione contro l'attecchimento; proteggere contro la tossiemia provocata massivamente non dà nozioni che chiariscano il comportamento dell'infezione da germi vivi, e quando essa sia già determinata e quando progredisca come ogni affezione provocata da germi vivi e riproducentisi.

Per avvicinarci di più alla malattia umana, e per cimentare l'azione del siero curativo, noi abbiamo ripreso in un primo tempo le esperienze di riproduzione sperimentale della difterite locale delle mucose; purtroppo coi tre stipiti da noi scelti non siamo riusciti a provocare pseudomembrane caratteristiche (vulva, escoriazioni, orecchio, occhio), e nessuno dei nostri animali ha presentato segni di tossiemia tali da richiedere l'azione curativa del siero.

Ci siamo quindi dovuti accontentare delle inoculazioni sottocutanee, anche esse molto lontane dalla malattia umana, ma per certi riguardi (attecchimento, decorso della lesione locale), ancora paragonabili; il mezzo d'altra parte ci è sembrato idoneo per il controllo dell'azione terapeutica del siero nella *malattia* sperimentale delle cavie provocata da germi difterici viventi.

Ci siamo valsi di tre stipiti di *b. difterico* da noi isolati da casi gravi di difterite: i germi, che hanno tutte le proprietà morfologiche e culturali del bac. difterico, di media lunghezza, (coltivati in Loeffler ed emulsionata la patina in 5 cc. di sol. fisiologica) uccidono le cavie di 300-400 g. rispettivamente lo stipite I in 19-30 ore nella dose di cc. 0,02 della sospensione, lo stipite III in 48 h., lo stip. V in 48 ore. Le lesioni locali sono minime nell'animale nuovo; la morte avviene con la nota sindrome, l'autopsia dell'animale dimostra scarso edema locale, emorragico, emorragie nelle sierose, scarso liquido nelle sierose; iperemiche e spesso emorragiche le surrenali. Dopo i

primi saggi ci siam sempre serviti dello stipite I, che da un anno ha conservato e conserva ancora il primitivo potere patogeno per le cavie.

Riassumo le

ESPERIENZE PERSONALI.

VALORE PROFILATTICO. — Il primo guppo di esperienze riguarda il *valore profilattico del siero antidifterico;* a tre lotti di 10 cavie si inoculano rispettivamente dosi elevate (2000 U.I.) e proporzionate al peso (250 U.I.) di siero antitossico (Behring, Istit. Sier. Milanese, Istituto Sier. Naz. di Napoli); si inoculano dosi mortali di bacilli difterici (da cc. *0.05* a cc. *0.50* di emulsione) ad alcuni animali contemporaneamente, ad altri dopo un giorno dal siero, ad altri dopo due giorni. Con le dosi piccole di germi *non si provocano nè malattie nè fenomeni morbosi generali;* le cavie non diminuiscono di peso, restano vivaci, non si nota edema nel punto di inoculazione. *Dopo 48 ore non si riesce più ad isolare dalla sede di inoculazione il germe inoculato.* Nelle cavie inoculate con alte dosi di germi (0.50 cc.), si nota rapida ma temporanea diminuzione di peso, e la formazione di edema circoscritto, che si riduce in pochi giorni (2-3) ad un nodulo grosso quanto un cece, duro, senza edema circostante; dalla lesione per 10-15 giorni si può isolare in cultura pura e virulento il germe. Le cavie sopravvivono tutte e aumentano di peso, alcune sopportano bene la gravidanza e danno caviotti sani. Ripetute le esperienze con la tossina, non si hanno nè fenomeni locali nè generali.

Il siero antidifterico adunque a scopo profilattico non solo protegge l'animale dalla inoculazione di dosi mortali di tossina, ma evita l'attecchimento se si tratta di dosi mortali di germi, circoscrive e riduce l'attecchimento ad una piccola lesione locale nodulare, se si tratta di grandi quantità di germi (25-30 dosi mortali).

L'esperimento dimostra che un siero antitossico non solo salva dalla tossiemia provocata, ma salva dall'attecchimento bacterico. Dopo poche ore se si tratta di poche dosi mortali (2-3), dopo pochi giorni se si tratta di numerose dosi mortali (25) *il germe scompare dalla lesione.* Poichè il siero antidifterico, come è stato qualificato da Behring, è antitossico e *non dimostra mai azione antibacterica ad infezione locale iniziata,* noi abbiamo pensato che il meccanismo col quale il *siero protegge dall'infezione bacterica è sempre antitossico*: il germe danneggia i tessuti con la sua tossina; nella lotta ingaggiata tra germi e tessuti ed elementi mobili del sangue, la tossina prodotta annulla le resistenze difensive. Ma se la tossina è, a grado a grado che si produce, neutralizzata, il germe è sopraffatto dall'azione fagocitaria e dall'azione difensiva delle cellule fisse dei tessuti. Tale meccanismo spiega perchè l'infezione non si determina, ossia perchè manca l'attecchimento delle piccole dosi, spiega perchè le lesioni dovute alle grosse dosi si limita e circoscrive a piccoli noduli contenenti germi per 10-15 giorni.

Noi abbiamo tentato *di provare il nostro asserto adoperando bacilli lavati dalle tossine, o neutralizzati con siero e poi lavati;* ma i germi mostrano egualmente la loro virulenza, probabilmente perchè la produzione di nuova tossina è così rapida da annullare la difesa dei tessuti. Continueremo le esperienze per la dimostrazione della nostra ipotesi.

Abbiamo saggiato il valore profilattico del *siero di cavallo* usando eguali e dosi doppie di siero normale di cavallo.

Tutte le cavie profilassate con siero normale di cavallo (10), sono morte come i controlli, anche con l'inoculazione di dosi minime mortali di germi. *Il siero di cavallo normale non dimostra alcun potere profilattico contro l'infezione con bacteri difterici.*

Le cavie profilassate con siero antidifterico e sopravvissute all'inoculazione di germi, sono state saggiate alcune dopo 20 g., alcune dopo 1 mese, alcune dopo 1 mese e 1/2 dalla subita iniezione di germi, con le *stesse dosi di germi stipite I.* Tutte le cavie sono perite come animali nuovi; l'azione protettiva del siero si era dileguata e la prima *iniezione di germi non aveva esercitata azione alcuna vaccinante, neppure parziale.*

L'esperimento prova ancora una volta che i germi inoculati non hanno determinato malattia generale contro di cui la cavia si sia difesa; i germi cioè inoculati o sono stati distrutti nelle prime 15-20 ore e non hanno determinato formazione di anticorpi, o sono stati relegati in un piccolo nodo da cui non è entrata tossina attiva vaccinante in circolo.

Valore curativo. — Siamo passati a saggiare il valore curativo del siero antidifterico. Abbiamo adoperato siero dell'Ist. Sieroter. Milanese (1500 U. I. in 5 cc.), siero Ist. Nazionale di Napoli (2000 U. I. in 5 cc.), siero Behring Werke purificato e concentrato (1000 U. I. in 1 cmc.).

Le nostre esperienze sono state condotte inoculando dosi progressive di germi, e dosi progressive di siero, o dosi piccole di siero e dosi alte di germi e viceversa, e distanziando gradualmente le iniezioni di siero da quelle dei germi: *contemporaneamente*, dopo 4 ore, dopo 6 ore, dopo 8 ore, dopo 12 ore. Per ciascun tentativo sono stati usati lotti da 6 a 10 cavie, scelte dal nostro allevamento, e tenute nelle perfette condizioni di alimentazione e d'ambiente.

Le cavie, inoculate contemporaneamente con germi e con siero, (N. 16), spesso non mostrano segni di malattia; nell'inoculazione contemporanea il siero esercita azione protettiva in egual misura che se inoculato profilatticamente.

Dopo 4 ore dall'infezione, con cc. 0,50 di cultura si inoculano 2000 U. I. di siero Behring (corrispondenti ad 80.000 U. I. in un bambino di 10 Kg.); di 6 cavie inoculate 3 muoiono come animali nuovi, 3 sopravvivono con grosse lesioni locali, che determinano diminuzione notevole di peso, e sintomi cardio-respiratori tossici. Delle 3 sopravvissute una muore cachettica al 53° giorno, 2 aumentano di peso e sopravvivono.

Già dopo 4 ore dall'infezione adunque il siero non salva dalle lesioni locali gravi; pur dimostrando ancora un sicuro valore protettivo; ma una grande percentuale delle cavie inoculate muore nelle prime 24-48 ore! Diminuendo la quantità dei germi, e ferme restando le dosi di siero curativo le cavie sopravvivono, *ma le lesioni locali sono sempre evidenti e talora enormi.*

Dopo *6 ore* dall'infezione con dose mortale (cc. 0,05) inoculando dosi di siero proporzionali al peso delle cavie (250 U. I.) (dieci cavie) le cavie sopravvivono con grosse lesioni locali che giungono all'ulcerazione. Un terzo delle cavie inoculate muore dopo circa 2 settimane, le altre aumentano di peso e sopravvivono.

Dopo *8 ore* dalla infezione (con dosi di culture: cc. 0,50 e dosi di siero eguale a 2000 U. I.) le cavie inoculate con lo stipite I muoiono in 24 ore (N. 3), quelle inoculate con lo stipite III e V sopravvivono per qualche giorno (N. 6). Si determina una grossa lesione locale; ogni giorno si inoculano 2000 U. I.; la sopravvivenza giunge da 5 fino a 41 giorni: il siero quotidianamente somministrato raggiunge le 10.000 fino a 20.000 U. I. (Casa Behring).

Ripetuta l'esperienza, *dopo 8 ore* dall'inoculazione di 0,50 di germi rispettivamente con gli stipiti I, II e III; (N. 15 cavie) si somministra per via sottocutanea una dose massiva di siero unico (2000 U. I. Behring); sopravvive solo il 20 % degli animali, dopo avere presentato grossa lesione locale. Le altre cavie muoiono dopo 2, rispettivamente 20 giorni dall'inoculazione. Nessuna differenza sostanziale tra i lotti di cavie inoculate con 1 dose sola di siero e con dosi ripetute quotidiane durante il corso della lesione e della tossiemia generale; le cavie o non sono protette che per poche ore, o si trascinano per qualche giorno; poche sopravvivono.

Se si distanzia ancora l'introduzione di siero (dopo 10-12 ore), delle cavie inoculate nessuna si salva, e a grado a grado esse si comportano come animali nuovi (N. 6 cavie).

Una evidente conclusione si può ricavare dalle esperienze di sieroterapia nelle cavie infettate con bac. difterico: *fino alla 4ª ora dopo l'infezione, il siero è protettivo, tanto più quanto più l'infezione è lieve; dalla 6ª ora, alla 10ª, alla 12ª ora il siero perde di efficacia,* dopo la 12ª-15ª ora gli animali si comportano come se il siero non fosse introdotto.

Tre dettagli ci sembrano importanti per completare le conclusioni sperimentali:

1) *il siero agisce tanto più facilmente quanto minore è la dose di germi introdotta;*

2) *le piccole quantità di siero non mostrano sostanziale differenza: il siero agisce in piccole dosi, quando l'infezione non si è ancora determinata; enormi dosi di siero sono inattive a infezione stabilizzata* (*in 8-10 ore*);

3) *dosi quotidiane enormi di siero a scopo curativo non mutano l'andamento delle lesioni locali, nè preservano l'animale dalla morte.*

Ho voluto confrontare l'*azione curativa* del *siero di cavallo*, nei rispetti dell'animale inoculato con bacteri difterici. N. 10 cavie sono inoculate con lo stipite I a dosi crescenti da cc. 0,01 a cc. 0,40; *il siero di cavallo* (I. S. M.) è somministrato in quantità da 2 cc. a 5 cc. corrispondenti alla quantità inoculata di siero antidifterico. Le cavie *muoiono tutte* tra le 24 e le 48 ore, con pochi sintomi locali, con gravi sintomi generali; l'autopsia dimostra le lesioni tipiche della morte per difterite, l'*azione curativa del siero di cavallo è nulla.*

Le conclusioni delle nostre esperienze sono ben nette:

1) *Il siero antitossico ha azione profilattica nelle cavie, evita l'attecchimento spesso, e, ad ogni modo, riduce l'infezione, anche con quantità di bact. massive, a lesioni locali trascurabili; evita sempre la morte per tossiemia.*

2) *Il siero inoculato contemporaneamente ai germi si comporta come il siero a scopo profilattico.*

3) *L'azione del siero a scopo curativo è incerta dopo la 6ª ora, quasi nulla dopo l'8ª ora, nulla dopo la 12ª ora dall'infezione.*

4) *Il siero è inefficace a modificare lesioni locali e tossiemia, quando la malattia è in atto, anche se usato a dosi massive.*

5) *Il siero protegge anche a piccole dosi, se la malattia non è ancora sviluppata, è inefficace a dosi altissime ad evitare la morte o ad evitare che la malattia locale, già sviluppata, progredisca; esso cioè non riesce a sottrarre la tossina, legata ai tessuti, non riesce, anche in dosi enormi, a circoscrivere la lesione locale, quando il focolaio è divenuto imponente.*

Queste nostre esperienze confermano l'azione profilattica del siero contro l'infezione difterica, non danno alcun affidamento sul valore curativo del siero: proprio in quelle 10-12 ore in cui ancora l'azione è tangibile la diagnosi o il sospetto clinico è impossibile; a malattia grave iniziatasi, il siero nulla promette per spezzare la tossiemia; non modifica le lesioni locali. Scleich in Germania previde per il siero la stessa caduta di Icaro, come era avvenuto per la cura tubercolinica, Kassovitz a Vienna restò scettico dinanzi all'esperimento, ma Behring qualificò la loro protesta come voci nel deserto!

Noi confronteremo quelle che sono le dirette nostre conclusioni sperimentali coi dati che l'osservazione clinica spassionata ci offre da un decennio nello studio della difterite e della relativa sieroterapia; ma prima di entrare nella disamina clinica, cerchiamo se i dati statistici, che furono le fondamenta della gloria del siero, siano veramente documenti al riparo di qualunque critica.

2° La Statistica.

Nel 1894, Roux, comunicava al Congresso internazionale di Budapest i primi risultati della sieroterapia nella difterite umana; il successo sembrò così dimostrativo che fu vinta ogni riluttanza. Le statistiche venivano da ogni parte, la mortalità globale diminuiva, diminuiva la mortalità tra gli anginosi, tra le difteriti laringee, fra i tracheotomizzati, tra gli intubati; il siero antitossico aveva determinato il miracolo, *aveva oltrepassato le previsioni dello sperimentatore*. Anche il grande Virchow, che era al principio diffidente, un giorno dovette esclamare « bisogna cedere dinanzi alla brutalità delle cifre ». Esaminiamo qualche cifra: Roux, Martin, Chaillon, Sevestre e Marfan:

Prima della sieroterapia	1890	Mortalità	55,88 %
	1891	»	52,45 %
	1892	»	47,64 %
	1893	»	48,47 %
Dopo la sieroterapia	1894 (Roux)	»	24,5 %
	1895 (Chaillon)	»	10 %
	1896 (Sevestre)	»	15,14 %
	1897 »	»	17,40 %
	1898 »	»	17,80 %
	1901 (Marfan)	»	20,79 %
	1904 »	»	7,6 %

Mentre diminuiva la percentuale di mortalità *negli ospedali*, diminuiva la percentuale di mortalità *nella città di Parigi*:

1894	1432 morti
1895	427 »
1896	454 »
1897	300 »
1898	255 »
1901	713 »
1904	250 »

la mortalità cioè in tutta la città, così come negli ospedali, subisce un brusco scatto e da 1432 morti scende a 427 morti!

E in tutta la Francia:

fino al 1894	6000-7000 morti per anno
dal 1895 in poi	1500-2000 » » »

la mortalità cioè nel '95 si abbassò per incanto nei grandi centri della Francia: da 6000 a 1500 morti su una popolazione di 12.700.000 abitanti. E pensare che solo nel '94-'95 fu da Behring dato il consenso alla fabbrica Höchst di mettere in commercio il siero con 60 U. I. per cmc.!

È utile ricordare le cifre delle altre grandi nazioni.

Le prime statistiche pubblicate in Germania di Ehrlich, Wassermann e Kossel comprendevano 233 curati con il 23 % di mortalità, quelle di Katz e Aronson di 225 curati con il 12,1 % di morti. Vennero le celebri e note statistiche di Baginsky: la mortalità nelle sue statistiche scese da 52 al 17 % nei primi due anni di vita, dal 37 al 17 % dai 2 ai 4 anni, dal 27 all'11 % dai 6 agli 8 anni di vita; dal 19 al 5 % dagli 8 ai 10 anni, dal 19 al 4,1 % dai 10 ai 12 anni.

Negli ospedali tedeschi la mortalità scese dal 40 % al 15,5 %; morivano prima del siero in Germania per difterite 134,5 su 100.000 abitanti, ne morivano 57 su 100.000 abitanti dopo il siero.

La statistica in pochi paesi, come l'Irlanda (da 24 su 100.000 abitanti scese a 20 su 100.000), l'Inghilterra (da 30 a 31 a 25), non subì improvvise o rapide oscillazioni.

Ma la statistica ebbe tutte le soddisfazioni di uno studio analitico, che non trovò smentite; poche voci si levarono incredule del trionfo, ma furono, come le chiamava Behring, « voci nel deserto ».

Siegert, su 17.637 operati nel periodo preserico, ebbe 10.700 morti (60 %), e su 13.524 curati ebbe solo 4828 morti (35 %), la mortalità nello stesso genere di malati scese dal 70 al 46 %, non solo, ma diminuirono progressivamente le tracheotomie, le intubazioni; 36 % erano operati prima della sieroterapia, 14 % dopo la sieroterapia (Sevestre), e la statistica si sbizzarrì in constatazioni ogni giorno.

L'entusiasmo aveva reso i clinici sordi ad ogni parola discorde, se anche questa portava una nota di verità.

Così Gottstein e Prinzing avevano richiamato l'attenzione sulle oscillazioni stagionali, e periodiche nel volgere degli anni, della mortalità per difterite: attraverso i secoli dice Gottstein, si può riconoscere che la difterite sale per gradini fino a raggiungere cifre di mortalità enormi, poi lentamente e

irregolarmente discende, per qualche secolo sembra scomparire, e poi di nuovo si riaccende.

Così l'esperienza di Canon notava che nello stesso anno (1894) si ebbe il 23,73 % di mortalità su bambini curati con siero nell'ospedale Moabit, e il 30,03 % su bambini non curati, *per mancanza di siero nello stesso anno.*

Così Bertin, nel '95, stabilì un confronto tra i curati con siero antidifterico e con siero di cavallo e non vide differenze nè nella percentuale di mortalità nè nel decorso della malattia.

Le cifre brutali erano troppo eloquenti e per nessuna malattia, notava Kruse, s'era « spezzata » la curva di mortalità come per la difterite.

Lontani dal tempo dell'entusiasmo, dopo 38 anni di esperienza e di meditazione, possiamo considerare i fatti con occhio più sereno, ragionando su una documentazione che si è moltiplicata, e che ha radicalmente modificate molte impressioni.

Prendiamo alcune cifre di Seligman riguardanti la mortalità a Berlino: per 10.000 abitanti morivano 83,4 nel 1883; nel 1890 la mortalità era scesa a 38; nel 1891 a 24; aumentò di nuovo nel 1894 (35,9), per scendere progressivamente e rapidamente, nel 1902 è a 4,4 su 10.000 bambini; prima del siero la mortalità era caduta spontaneamente da *83,4* a *24;* dopo il siero *da 24 a 4,4*; la curva di discesa senza siero (*del 55*), discese dopo il siero *del 17,4.*

La stessa osservazione si ripete, come per Berlino, per Buenos Ayres (da una statistica riportata da Alfaro). Morivano a Buenos Ayres nell'88, 30,4 per 10.000 abitanti per difterite; ne morivano 17,3 nell'89, 19 per 10.000 nel '90, 11,5 nel '91, 11 per 10.000 nel '92, 11,4 nel '93, 8,4 nel '94. La mortalità per 10.000 era scesa cioè in 6 anni, senza siero, da 30,4 ad 8,4. Il siero non era ancora diffuso in America (si era nel '95 quando appena il siero fu messo in commercio col consenso di Behring), e la mortalità *scese progressivamente ogni anno a 3,4* nel '96, *a 2 nel* '97, '98; e con oscillazioni variabili *da 1 a 2* si mantenne *fino al 26*. Come a Berlino, la mortalità a Buenos Ayres nell'epoca preserica era caduta fortemente, (dal 34 per 10.000 all'8 per 10.000) e continuò a scendere dall'8 per 10.000 al 2 per 10.000! In vero la statistica non poteva essere così semplicemente interpetrata come avevano fatto gli entusiasti! Gottstein aveva veduto e considerato le cifre con occhio più sereno.

In effetti la curva di mortalità per difterite, proprio negli anni di diffusione del siero, subiva una spezzatura, negli ospedali in cui fu sperimentato il siero non solo, ma in tutta la città, ma in tutta la nazione, quando ancora la produzione del siero era appena sufficiente per l'esperimento e ogni tanto veniva a mancare anche a Berlino anche per 4-5 mesi (esperienza di Canon)! La difterite subiva una brusca diminuzione anche nei paesi d'oltre oceano in cui nè era organizzata la produzione nè era diffuso l'uso di un siero ancora in esperimento (Buenos Ayres); il genio epidemico manteneva la sua linea in alcuni paesi come l'Inghilterra a malgrado dei primi saggi del siero stesso! La statistica, considerata dopo 38 anni, perde il suo peso bruto e prepotente!

Ma non basta: la ricerca del difterico, quando la cura sembrò un miracolo, fu affannosa, e affidata, perchè ogni malato potesse avere il beneficio della cura, alla ricerca bacteriologica: non solo il difterico maligno di Bretonneau era difterico, ma qualunque anginoso con reperto bacteriologico positivo: diminuiva la percentuale di mortalità, cresceva il numero dei ma-

lati (in Amburgo 1045 nel '96, 5839 casi nel 1911), e tutte quelle difteriti, che guarivano per sè senza diagnosi, o con diagnosi di semplici angine, furono annoverate nel conto dei trionfi della sieroterapia!

I primi dissensi si manifestarono; cito come esponente del dubbio sorto sull'ottimismo delle statistiche gli esperimenti di Bourget di Losanna. Nel 1909 (15 anni dopo la comunicazione di Roux) egli riferiva al Congresso Internazionale di Budapest i resultati delle sue osservazioni cliniche su 589 difterici: 404 senza siero con due morti; 185 con siero e con 15 morti!

Nel 1913 Rumpel comunicava al Congresso di Wiesbaden che nell'ultima grave epidemia di Amburgo la mortalità aveva raggiunto la stessa percentuale che aveva prima dell'uso del siero.

E in Russia Mejerkow nel 1909-10 su una epidemia di più di 50.000 casi, rilevava che la mortalità era stata molto grave a malgrado del largo uso del siero antidifterico. Nè diversi risultati si erano avuti in un'epidemia di Mosca (1908-11) in cui la mortalità era salita al 50 % (Eguize) (dal 28,3 % nei casi curati al 1° giorno, all'84,8 % nei casi di croup!).

Vennero come suggello a tutta questa mole di osservazioni importanti le esperienze di Bingel (1918), che ebbero rumorosa diffusione in Germania e all'estero: 471 casi furono curati con siero antidifterico; 466 con siero normale di cavallo, nelle stesse condizioni, senza scelta; e i risultati furono i medesimi; anzi secondo Bingel l'analisi clinica del decorso della malattia deponeva piuttosto in favore della sieroterapia con siero normale di cavallo. Mentre gli spiriti sereni richiamavano i resultati ottenuti con e senza siero, per una diretta conclusione, il concetto di Bingel che il siero normale di cavallo agisse per il contenuto in particolari sostanze eterogenee, nel momento in cui la proteinoterapia aspecifica metteva il mondo medico a rumore, fece per un momento pensare che fossero errate le prime esperienze in animale, base della sieroterapia antidifterica: le esperienze di Kolle e Schlossberger eliminarono ogni dubbio sperimentale: il siero di cavallo non ha azione alcuna nel proteggere gli animali dalla tossiemia difterica. I clinici ritennero che i malati di Bingel, curati col siero di cavallo, potevano essere considerati alla stessa stregua dei malati di Bourget, che erano stati curati senza l'ausilio di alcun siero, tanto più che i controlli furono incerti o ebbero i medesimi risultati (Brüchner, Albrecht, Feer, Herzfeld).

L'edifizio delle prime statistiche era gravemente minacciato alle basi:

1) la difterite seguiva un ciclo epidemiologico indipendente da ogni intervento curativo; la discesa era evidente prima dell'azione del siero, si verificò in città nelle quali il siero non si era ancora diffuso ;

2) il confronto tra malati di difterite curati col siero e malati tenuti senza siero non dimostrò differenze sensibili nei risultati;

3) non si ebbero differenze sensibili tra i curati con siero di cavallo e quelli trattati con siero antidifterico;

4) quando, in particolari contingenze sorsero in città popolose epidemie gravi, la mortalità risalì di nuovo e sorpassò la percentuale dell'epoca preserica, a malgrado dell'uso largo del siero curativo. La statistica cioè, che s'imponeva col suo peso bruto, all'osservazione spregiudicata, arricchita dagli episodi epidemici e dall'esperimento dei clinici, minacciava di ruinare come un fragile edifizio, quella statistica che rappresentava la bandiera che i

sieroterapisti agitavano ed agitano sempre in favore della sieroterapia specifica!

Un argomento degno di essere considerato, anche esso statistico, ma indiretto, è portato da Kruse: la « spezzatura » della curva della difterite nell'anno 1894, dall'introduzione della sieroteparia, non si è prodotta in nessuna malattia infettiva ». Kruse con questa affermazione voleva rispondere a tutti quei critici che ritenevano essere la caduta della percentuale di mortalità in rapporto con le perfezionate e mutate condizioni di igiene, di diagnosi, di trattamento generale delle malattie infettive.

Uno studio di Friedberger, che io consiglio di leggere e di meditare, spezza anche quest'ultima arma nelle mani dei sostenitori dell'evidenza statistica in favore della sieroterapia antidifterica. Friedberger, sulla guida delle statistiche prussiane ed inglesi, mette a raffronto il comportamento della difterite e della scarlattina nelle cifre di mortalità nel periodo 1913-27, per le prussiane e nell'86-905 per le inglesi. Nel 13 muoiono 7550 su 10.000 abitanti per difterite, 4506 per scarlattina. Nel 1925 muoiono ancora 1825 per difterite, 632 per scarlattina e la spezzatura della curva è netta nel 17, per divenire nettissima nel 24. La scarlattina in Inghilterra *su 1000 bambini* dava una mortalità di *23.8*; la difterite di 8.8 nel *1876;* nel *1876-85* 15.1 per scarlattina e 8.2 per difterite; poi mentre la difterite mantiene una mortalità dell'8 ‰ dall'*86 al 905* la scarlattina scende *da 15.1 a 6 ‰ al 4 ‰*; si direbbe che dal 95 in poi è stato usato un siero curativo per la scarlattina e non per la difterite. A queste amene conclusioni potrebbe anche indurre la statistica con la sua mole bruta!

Mentre adunque il controllo sperimentale, sia esso praticato con la tossina sia esso praticato con la infezione bacterica, può dichiarare ancora incrollabile l'edifizio sperimentale di Behring, la statistica ricca di osservazioni e di controlli, non è più il sicuro mezzo dimostrativo che la caduta della mortalità per difterite fu conseguenza diretta dell'introduzione del siero curativo!

Fra l'esperimento in animale e la statistica interviene la clinica per l'interpetrazione delle discordie notate: io già ho accennato che grave errore fu paragonare il pericolo della tossiemia delle cavie all'infezione difterica umana, e anche nelle forme tossiche paragonare l'intervento nel laboratorio, all'intervento sul malato. Vedremo quanta verità è in questi rilievi nell'esame del terzo punto del problema difterico, il problema clinico.

3° La clinica.

L'introduzione della sieroterapia provocò fin dall'inizio osservazioni cliniche numerose, che dovevano giustificare le cifre mirabili delle prime statistiche. Si possono dividere in due gruppi gli effetti benefici attribuiti dai primi osservatori al siero: *generali* e *locali*. Dopo l'inoculazione di 250, di 1000, 1500 U. I. (tali erano le dosi consigliate ed usate) i *sintomi tossici generali della difterite si dileguavano rapidamente*, il *processo locale subiva un arresto, dopo poche ore dall'introduzione del siero*.

Per ricordare analiticamente gli effetti del siero, quali furono vantati fin dai primi anni, ci riportiamo allo studio completo di R. Petit, pubblicato nel 1896.

Sintomi generali: nelle 12 ore dopo l'iniezione di siero si ha eccitazione, insonnia, movimento febbrile; verso la 15ª-20ª ora, se il siero agisce bene, l'aspetto generale del malato si trasforma, la faccia da pallida e plumbea, diviene rosea, il malato riacquista la sua vivacità, scompare l'anoressia, o si passa alla salute senza convalescenza; invece nei casi con sieroterapia tardiva la convalescenza è lunga, e al 15°-21° giorno si ha debolezza, anorressia, con sintomi generali nervosi, cardiaci, renali.

La *temperatura* può elevarsi per il siero, ma l'elevazione dura poche ore; poi scende rapidamente e si mantiene bassa nei casi che volgono a guarigione; se la temperatura si mantiene alta bisogna aggiungere nuove dosi di siero. Ma nel crup la temperatura raramente scende per opera del siero, bru. scamente; scende piuttosto per lisi.

Il *polso* è frequente anche dopo l'iniezione di siero, dissociato con la temperatura.

Anche il *respiro* può risentire l'influenza benefica del siero, ma sopratutto è in rapporto con le complicazioni broncopolmonari. Di *sintomi locali*: la *disfagia*, secondo le osservazioni raccolte da Petit, si attenua 2-3 ore dopo l'iniezione; la *tumefazione ganglionare* diminuisce l'indomani, e dopo 4-5 giorni i gangli non sono più sensibili; ma nelle difteriti maligne solo l'edema della cute e del sottocutaneo diminuiscono, e il dolore cessa, le glandole restano dure per qualche giorno ancora. Le *false membrane* cadono in 2-3 giorni. Però 12-20 ore dopo l'iniezione di siero la falsa membrana assume un colorito biancastro, si gonfia, diviene più spessa, talora cade in 36 ore, se ne forma una meno estesa, talora cade a pezzi. Se il siero interviene più tardi la pseudomembrana cade al 3°-4° giorno. Si ha spesso paralisi del velo del palato. Ma se l'*angina è grave*, l'effetto del siero non è più così evidente come nelle forme ordinarie: invece di arrestarsi, le pseudomembrane si propagano, lo stato si mantiene grave, compaiono disturbi del polso.

Mentre quindi le angine difteriche normali, anche se curate nel periodo di stato, volgono rapidamente a guarigione, le angine gravi risentono poco l'azione del siero, e quando l'angina è grave fin dall'inizio, i bambini specialmente sotto i due anni, non hanno vantaggio alcuno dell'azione del siero e periscono in grandi percentuali. Nel periodo iniziale la difterite curata col siero invece *guarisce sempre*: le false membrane non si estendono fin dalla 12ª ora, divengono friabili, scompaiono in 36-48 ore.

Secondo le idee dominanti nei primi anni della sieroterapia, le faringotonsilliti non si propagano al laringe dopo l'uso del siero; gli interventi scesero dopo l'uso del siero dal 36 % al 14%. Se il croup è curato al periodo iniziale (alterazioni della voce), i sintomi si accentuano nelle prime 12 ore fino alla 30ª ora, e talora si è costretti ad intervenire, poi la membrana cade ed è espulsa, l'ammalato guarisce rapidamente.

Se si interviene nel periodo di stato (disturbi respiratori spastici o stenotici) diminuisce lo spasmo, e qualche malato guarisce rapidamente, ma spesso è necessario l'intervento e, secondo i risultati segnati nei primi anni, la mortalità tra gli intubati scende notevolmente.

Nel periodo asfittico sempre l'intervento è necessario e le complicanze sono frequenti; ma il siero ha benefici effetti e sul processo locale e sull'aumento delle frequenti complicazioni.

L'albuminuria si presenta con frequenza minore nei curati: dal 75 al 60 % secondo Barbièr, dal 66 al 55 % secondo Martin e Chaillou.

Tutti gli autori sono d'accordo che *il siero non evita le complicazioni nervose*: Martin pensa perfino che l'aumento del numero di esse, da alcuno rilevato, è in rapporto col fatto che sono stati salvati malati gravi, che prima perivano senz'altro. Tuttavia tutti gli autori all'inizio ritenevano utilissime le grandi quantità di siero nelle paralisi precoci o tardive. Infine qualche autore potè rilevare che nei curati con siero, nel periodo di stato, non di raro insorgevano sindromi tossiche dopo 8-10 giorni, che potevano culminare nella morte (sindrome d'insufficienza surrenale).

Volendo porre in rilievo i dati che più interessano, si può dire che già dopo pochi anni dall'introduzione della sieroterapia:

1) tutte le forme ordinarie di difterite potevano essere debellate con intervento precoce;

2) tutte le forme ordinarie anche tardivamente curate, con maggiore lentezza, ma tutte cedevano al siero;

3) le forme gravi tossiche invece spesso resistevano al siero;

4) delle forme laringee il siero aveva per lo più ragione in poche ore;

5) anche là dove l'intervento della tracheotomia, dell'intubazione era necessario, il siero diventava un mezzo di grande valore nel migliorare il decorso post-operatorio;

6) tutti i sintomi morbosi generali e locali si dileguavano con grande rapidità a testimonianza dell'influenza benefica della sieroterapia.

Ho voluto riassumere le conclusioni di Petit, che mi è sembrato uno degli autori più equilibrati e sereni nella valutazione dell'influenza della sieroterapia; chè se avessi voluto scegliere tra i contributi de' più entusiasti, una conclusione sola si poteva rilevare: una siringa in tasca e poche fiale di siero e la difterite è debellata!

Costituitasi la « forma mentis » del medico in tema di sieroterapia, ogni avvenimento, in contrasto con le idee dominanti, non poteva essere argomento di smentite, ma doveva essere nella interpetrazione adattata al concetto assoluto del valore del siero; vedremo formulate le ipotesi più strane ed inverosimili!

Dopo qualche anno cominciarono a pullulare i disinganni: la mortalità in qualche paese (Inghilterra, alcuni paesi della Germania) permaneva alta; i medici pratici in casi di una certa gravità non vedevano i risultati immediati, le tracheotomie e le intubazioni erano necessarie ancora, erano spesso, come per il passato, coronate da insuccesso!

Due argomenti furono ventilati a spiegazione degli insuccessi: 1) *la cura non era abbastanza precoce;* (2) *le dosi erano insufficienti.*

Si portarono le statistiche ancora: guarivano quelli curati in prima giornata, morivano in forti percentuali quelli curati dopo il 3° giorno; si portavano come documento decisivo i risultati dell'esperimento: si salvava l'animale se l'iniezione di siero era precoce! Strana accusa in verità, strano confronto con l'esperimento! Pretendere che la diagnosi di difterite sia formulata prima che i segni locali o i segni di sofferenza locale siano di guida al medico è pretendere l'impossibile! La diagnosi *clinica* di difterite è per necessità una diagnosi sempre tardiva quando si voglia confrontare con quanto si ottiene nell'esperimento in animale! Ma la stranezza dell'accusa era

nel fatto che essa si ventilava a giustificazione degli insuccessi quando la gloria della sieroterapia antidifterica si era consolidata sulla base delle *statistiche principalmente ospedaliere*, e sulla base *delle statistiche dei grandi centri e di intiere regioni.*

Forse che la precocità con cui, nel momento dell'introduzione del siero, si faceva la diagnosi di difterite, sì da permettere una cura che abbassò la mortalità dal 50 al 12 %, non restò nelle abitudini e nella capacità dei medici? forse che in quegli stessi ospedali in cui si curava con precocità al primo comparire del siero come tentativo, si trascurò l'intervento precoce proprio quando reparti specializzati e tecnica precisa e stabilizzata di accertamenti erano divenuti appannaggio di ogni mente di medico di media cultura e quindi da ogni parte si predicava: curate al minimo sospetto?

Troppo piccole le dosi! E si cominciò ad elevarle: le 250 divennero 1000, 1500 U I, divennero 3000, 4000, 10.000, 50.000, 100,000, 200.000, 400.000! La corsa è continuata vertiginosa: un'ultima inchiesta della Società delle Nazioni riporta cifre inverosimili: a Copenaghen si giunse in una volta ad iniettare 400.000 U. I., Harries di Bermingan ha sostituito alle 30.000 U. I 100.000, 120.000 U. I. e dichiara che la mortalità così si è abbassata dal 13 al 6 %! Non basta: quel siero, che si inoculava per via sottocutanea e dava risultati miracolosi, si inocula per via intramuscolare, per via endovenosa e non è sufficiente! e pensare che al tempo delle statistiche di Behring e di Roux bastarono a far scendere la statistica e a costruire il monumento alla sieroterapia 250-1000 U. I. e l'umile via sottocutanea come via di somministrazione! La mortalità in alcuni anni e in alcuni mesi ha gareggiato con le antiche percentuali proprio in quelle epidemie in cui tutte queste modificazioni furono con larghezza applicate!

Volta per volta, quando epidemie gravi e resistenti al siero (Stati Uniti, Amburgo, Berlino, Parigi) sorsero, fu incolpata la virulenza particolare del germe *dominante;* furono fabbricati sieri adoperando bacteri ricchi produttori di tossina, ma senza migliori risultati; furono incolpati gli *streptococchi* e gli *stafilococchi*, che complicavano l'angina, quasi che questi germi fossero una recente importazione in patologia faringo-laringea, e non fossero noti o virulenti al tempo della nascente sieroterapia!

Venne infine incolpata la *qualità del siero;* si disse che gli Istituti non controllavano esattamente, che infine si adoperava l'anatossina e non la tossina per produrre i sieri, e che il nuovo metodo non dava i risultati vantati una volta. Ma l'esperimento negli animali disperse tutte queste cervellotiche supposizioni. Il siero era sempre quello, e il suo valore sperimentale non era diminuito!

Obbiezioni solide al valore del siero, alle quali abbiamo accennato discutendo delle statistiche, furono le esperienze di Burget con siero e senza siero, quella di Bingel col siero di cavallo; venne l'osservazione clinica serena sui casi gravi che, curati anche precocissimamente e con ottimi sieri, ne segnarono l'insuccesso; la rivolta contro le nozioni ormai aristoteliche sul siero si iniziò lentamente e cautamente, per culminare in questi ultimi anni in vere rivolte che gridano al fallimento della sieroterapia. A Berlino, a Parigi, a Budapest, a Vienna, a Milano, a Roma il siero si mostra insufficiente dinanzi ai casi gravi: le percentuali di mortalità salgono: riporto pareri recenti sulle virtù del siero: Deicher in Germania così si esprime: « ci appare

certo che noi abbiamo sopravalutato i limiti della capacità di azione del siero, perchè finora esso non aveva avuto l'occasione di cimentarsi in una epidemia veramente grave di difterite ».

Schultz afferma: « le nostre conoscenze sull'azione del siero antidifterico sull'uomo sono ancora del tutto insufficienti », Strumpell dice: « io personalmente debbo riconoscere che non posso tutt'ora enunciare un giudizio risolutivo *sul reale valore curativo* del siero antitossico nella difterite », Reiche dice: « l'influenza della sieroterapia specifica è stata fortemente sopravalutata ». Friedberger in uno studio documentato nega risolutamente ogni valore al siero nel determinismo della caduta delle cifre di mortalità.

Tutti riconoscono (Lereboullet, Montefusco, ecc.) che in molti casi per ragioni varie il siero manca all'aspettativa del medico. Ma Deicher, Reiche, non giungono a negare in maniera decisa l'azione curativa del siero, pur dinanzi a chiare constatazioni negative. Momento di disagio adunque, *la clinica deve intervenire di nuovo con tutti i suoi dati a risolvere l'angoscioso dubbio.*

Noi abbiamo voluto utilizzare il ricco materiale della nostra Clinica per portare un documento spassionato.

Abbiamo raccolto in uno studio minuto 1779 osservazioni, di malati ricoverati nella Clinica delle malattie infettive del Policlinico di Roma dal gennaio 1924 all'aprile 1928.

I malati sono stati tutti inviati per sospetto di difterite faringea o laringea dai medici della città. La diagnosi clinica, controllata dai medici di guardia dell'ospedale, poteva essere accettata e quindi i malati sono stati internati. Ma, agli scopi di uno studio oculato, la diagnosi clinica non poteva bastare e in tutti, con numerosi esami anche sullo stesso soggetto, *la diagnosi è stata bacteriologicamente accertata* (cultura su siero Löffler).

Un primo dato importante risulta dalla disamina bacteriologica: su 1779 ricoverati 953 (54 %) non erano difterici; 826 (46 %) erano difterici. In una mia ricerca statistica del 12-13 (*Policl.*, *Sez. Pratica*, 1913) 52,87 % di ricoverati non erano difterici, 47,13 erano difterici. La coincidenza dei dati raccolti nel 1912-13 e nel 1924-28 è così perfetta che si può concludere che annualmente *solo la metà dei ricoverati per sospetto di difterite è realmente affetta da difterite* e che ogni dato clinico statistico non può aver valore, se manca il suggello bacteriologico.

La mortalità globale sugli 826 difterici ricoverati è stata *del 22,5* % (186 morti, 640 guariti). Evidentemente essa *sarebbe discesa alla metà* senza l'indagine bacteriologica; così come essa è, rappresenta una mortalità elevata; ma nessuna conclusione diretta può dedursi, trattandosi di un gruppo di malati ospedalizzati e costituito, secondo l'opinione corrente, dai casi più gravi della città, tanto da invitare i medici al ricovero ospedaliero. Devo notare che nei nostri ospedali sono ricoverati per ragione di profilassi anche casi molto lievi, provenienti da collegi, ricoveri, o appartenenti alla classe povera, e che quindi l'osservazione sulla gravità presunta non corrisponde a realtà. La mortalità è comunque assai alta, corrisponde a quella lamentata in alcuni anni negli ospedali di Berlino da Reiche (17 % nel '26), anche inferiore a quella riportata da Deicher (24-28 %).

Ma la mortalità percentuale è assai differente se i difterici sono distinti

in gruppi, per la *sede delle lesioni. Su 374 casi di faringite muoiono 24 malati (6,40 %); su 174 di laringite muoiono 85 malati (48,85 %); su 266 casi di faringolaringite muoiono 77 malati (il 29 %); su 12 casi con localizzazione nasale, vulvare, oculare, non muore alcun malato.*

La mortalità adunque si eleva da 6,40 % al 29 % al 49 % a seconda che la malattia colpisce le tonsille e gli archi palatini, contemporaneamente faringe e laringe, o il laringe solo. Nelle nostre osservazioni adunque *la sede* ha importanza capitale tra le cause di morte: mentre le difteriti faringee hanno una mortalità trascurabile, la laringea giunge quasi al 50 %!

Con quali segni muoiono i difterici a seconda della sede varia?

Nelle difteriti faringee la sintomatologia locale ha, nei casi mortali, assunto talora forme imponenti, quali sono descritte nelle difteriti maligne; la morte è stata determinata da grave sindrome tossica precoce o tardiva (6-8 giorni), in due casi con nefrosi grave, in tre casi con sindrome emorragica (cutanea e mucosa). La morte è adunque *tossiemica*: ma l'evenienza nella ordinaria difterite, quale noi vediamo, è evenienza rara, solo il 6,40 % di mortalità.

Nelle difteriti laringee e faringo-laringee, nelle quali la mortalità si eleva a 29-48,85 %, la morte avviene per *asfissia*, o per lo più, dati i mezzi moderni di ausilio (*intubazione*), per *complicazioni broncopolmonari;* la tossiemia non è d'ordinario la determinante mortale. Per broncopolmonite tra gli intubati (143 casi) noi abbiamo perduto il 76 % dei malati, per broncopolmonite tra i non intubati malati di difterite faringolaringea (32 casi) abbiamo perduto il 17 %, tra i non intubati, per tossiemia, il 3,70 %, per associazioni morbose (scarlattina, tifo) il 2,70 %. Analizzando adunque la percentuale di mortalità globale, ci risulta *che in pochissimi casi per sè la difterite è mortale, che nella maggior parte dei casi è la sede della malattia che provoca complicanze mortali.*

I nostri malati devono essere divisi in due categorie: una prima categoria curata *con siero*, una seconda categoria *senza siero*.

Il nostro tentativo avea giustificazione nelle affermazioni di Bourget, di Bingel, ecc.; tuttavia, specialmente nei primi tempi, il tentativo senza siero è stato prudente e limitato ai casi con aspetto clinico di malattia lieve.

Sono stati lasciati senza siero tutti i malati che giungevano in ospedale o moribondi o dopo il 3° giorno di malattia, convinti, per i dati sperimentali vecchi e nuovi, che l'antitossina è presso che inutile dopo il 3° giorno dall'infezione; sono stati curati con siero quasi tutti i laringei, conoscendo la gravità della forma, e per evitare facili accuse al nostro esperimento. Quando i primi risultati si profilavano netti è stato allargato l'esperimento:

Curati con siero	551	morti	166	(30 % mortalità)
		guariti	385	
Curati senza siero	275	morti	20	(7,20 % mortalità)
		guariti	255	

Il risultato deve essere inteso nel suo reale valore, chè a prima vista potrebbe sembrare che il siero possa essere dannoso: 30 % di morti col siero, 7,20 senza siero.

Bisogna ricordare che il 30 % è dato dai casi gravi all'inizio, da tutti i malati di difterite laringea; presa nella cifra bruta la statistica però nettamente afferma che *col siero non si hanno quei vantaggi lodati e preconiz-*

zati nei casi gravi di difterite e che col siero non si evitano le complicanze; che d'altra parte esiste un gran numero di difterici che guarisce per sè senza siero.

Ma dividiamo i difterici per sede:

Faringei	con siero	173	mortalità	10 %
	senza »	201	»	,50 %
Laringei	con »	149	»	50 %
	senza »	25	»	45 %
Faringolaringei	con »	230	»	26 %
	senza »	36	»	12 %

La mortalità risente dei metodi usati nella selezione dei malati: dei faringei muore il 10 % con siero — alcuni dei malati sono morti dopo poche ore dalla iniezione di siero; muore il 3,50 % senza siero — in alcuni non è stato iniettato il siero perchè giunti moribondi. *I malati di difterite faringea guariscono abitualmente e col siero e senza siero.*

Ma la mortalità è *alta con e senza siero nella difterite laringea* (45-50 %) *faringo-laringea* 12-26 %, e la causa è quasi sempre la complicanza più frequente la broncopneumonite.

Il dato statistico può essere ancora illuminato dall'osservazione clinica minuta: noi abbiamo calcolato in un certo numero di malati (in quelli cioè nei quali i dati anamnestici erano sicuri) la *durata della malattia con siero,* essa ci risulta di 10 giorni; *senza siero di 11 giorni. Ossia la durata della malattia è eguale nei curati con siero e in quelli senza siero;* e così la *caduta della temperatura* oscilla negli uni e negli altri intorno *ai 6-7 giorni.*

Anche le *pseudomembrane cadono* con eguale ritmo di tempo nei curati con siero e senza siero, da 2 a 15 giorni con una *media di 5-6 giorni.*

Un dato importante risulta tra i curati degno di essere considerato, scegliendo le storie nelle quali era sicuro il dato anamnestico: 89 malati curati con siero in 1ª giornata dànno il 33 % di morti; 114 malati curati in 2ª giornata dànno il 32 %; 106 malati in 3ª giornata dànno il 30 %; 76 malati curati in 4ª giornata dànno il 20 %; 86 malati in 5ª giornata 19 %, e il 20 % 57 malati curati dopo la 5ª giornata. Questi risultati sono in contradizione con i dati da tutti riportati, nei quali è evidente il vantaggio per i malati curati nei primi giorni di malattia. L'esame accurato delle nostre schede dimostra che in generale sono portati al 1° giorno di malattia malati che fin dal primo manifestarsi della affezione sono o gravi per sintomi tossici (difterite maligna) o gravi per impedimento respiratorio: la mortalità di questi malati è alta (33 %), e mostra, in accordo coi dati sperimentali, che quando la tossiemia è avvenuta, il siero non distrae, anche se dato a grandi dosi, la tossina dai tessuti ai quali è fissata, che esso non evita le complicanze bronco-polmonari, che il siero dà eguali resultati al 1°, al 2°, al 3° giorno. Diminuisce la mortalità dal 3° giorno in poi; l'esame accurato delle nostre schede fa vedere che le difteriti dopo il 3° giorno gravi non sono passibili di cura, quelle che non sono gravi d'ordinario non si aggravano nel corso del tempo.

Le nostre *statistiche* e i *dati clinici* da noi raccolti, serenamente considerati, *non ci permettono di affermare che nella cura della difterite l'uso del siero abbia manifestato una azione decisamente favorevole nel modificare la percentuale di mortalità, nel modificare l'andamento clinico della malattia.*

Esso infatti non ha salvato dalla morte i casi gravi, non ha modificato rapidamente le lesioni locali e quindi non ha evitato le complicanze, e non ha mostrato una decisa influenza sul corso della malattia.

Commenti e Conclusioni.

Sui *dati sperimentali*, sui *dati statistici*, sui *dati clinici*, considerati partitamente e nei rapporti reciproci, sono sufficienti poche parole di commento.

Il dato sperimentale è su un punto indiscutibile: *col siero in via profilattica si può proteggere completamente la cavia contro inoculazioni di dosi mortali sia di tossina sia di germi*. La cavia non ha cioè manifestazioni morbose nè generali (difesa antitossica) nè locali. Abbiamo veduto che la spiegazione della difesa locale, se facile nell'esperimento colla tossina (neutralizzazione diretta), non lo è nell'esperimento coi germi; la nostra diretta esperienza induce a ritenere che i germi, privati della tossina, divengono facile preda dei leucociti e del potere bactericida delle cellule fisse dei tessuti. La parte sperimentale si può riportare integralmente sull'uomo: col siero in via profilattica, se pure per breve tempo, si protegge l'uomo contro i danni dell'infezione difterica, e contro l'attecchimento del germe. Ai contributi del passato io posso aggiungere un documento clinico epidemiologico frutto dell'osservazione di più d'un decennio, che a me sembra dimostrativo. Circa la metà dei malati ricoverati nei nostri reparti non è affetta da difterite. La maggior parte riceve una dose di siero a scopo profilattico (1000-1500 U. I.) e spesso resta in osservazione o in cura per vari giorni; orbene io posso affermare che nessuno di questi malati è contagiato pur restando in contatto diretto coi malati e convalescenti di difterite, pur assistito dallo stesso personale. *Esperimenti e clinica concordano pienamente sul grande valore del siero usato a scopo profilattico.*

Nei riguardi del *valore curativo* le esperienze in animale ci dicono che il siero protegge se le inoculazioni di tossina o di bacteri e di siero curativo *sono contemporanee* o *se il siero è inoculato non più tardi della 4ª ora;* se l'inoculazione giunge all'8ª-10ª ora, quando ancora l'animale neppure presenta i segni locali della malattia, il siero, anche elevandone le dosi, non protegge l'animale dalla morte; non modifica l'andamento della malattia locale il siero curativo anche a dosi altissime, se l'animale sopravviva.

Ma che cosa dice l'osservazione clinica? quando le lesioni locali sono manifeste, *il siero non modifica il corso della malattia locale; quando la tossiemia è manifesta (difterite maligna) il siero è senza effetto, anche se adoperato in dosi massive e ai primi giorni.*

Nell'esperienza clinica manca il confronto coi vantaggi ottenuti dall'esperimento nelle prime ore: da nessun clinico si può pretendere che sia riconosciuto e curato come un difterico il malato al quale manchi ogni segno generale e locale della malattia.

La visione clinica della sieroterapia nei malati è d'accordo anche qui con l'esperimento nelle linee generali; a malattia manifesta, cioè, non si modificano le lesioni locali, non si sottrae la tossina ai tessuti ai quali è legata.

E in effetti: le forme ipertossiche muoiono a malgrado del siero usato precocemente e a grandi dosi, nelle epidemie con prevalenza di forme maligne il siero si dimostra inefficace; nella forma laringea la necessità del-

l'intubazione e della tracheotomia non è evitata dal siero, le complicanze si verificano con frequenza e gravità paurosa nelle nostre osservazioni. Aggiungo anzi che, dopo iniezioni di grandi quantità di siero nei primi due giorni, ho veduto le pseudomembrane estendersi, ho veduto, non di rado, espulsa la prima membrana dopo una intubazione ed estubazione rapida, riprodursi una seconda pseudomembrana nello spazio di 24-36 ore, segno questo che le condizioni locali di flogosi e di essudazione non sono modificate dall'intervento sieroterapico. Talora si resta sorpresi dal vedere eliminate le membrane dopo qualche ora dal siero in 2ª o 3ª giornata: è utile ricordare che possono cadere le pseudomembrane anche al 2°-3° giorno con la comune terapia, e con l'ausilio del semplice vapore caldo, è utile ricordare che esistono lesioni superficiali (*crupose*) e profonde (*difteriche*) che comportano aderenza e resistenza delle membrane per tempo assai variabile da 1-2 giorni a più settimane. Chi ha esperienza ricorda malati, inondati di siero, in cui le pseudomembrane, aderentissime e profonde, non si staccano ma si assottigliano lentamente, fino a divenire una leggera patina che poi, a grado a grado, si dilegua.

Non cade la febbre quando esiste; la difterite è poco febbrigena; determinano febbre alta le associazioni bacteriche; il criterio febbrile non rappresenta un indice dell'utilità del siero, troppo frequenti sono le forme di difterite pure per sè afebbrili; non sono evitate le albuminurie, non le paralisi gravi precoci, nè le tardive nelle loro note percentuali.

Se le tossiemie rapide non sono stroncate, se le lesioni locali non sono modificate, il siero viene meno ai due scopi principali e ideali ai quali mira il clinico.

Una ultima considerazione, forse la più importante deve togliere molte illusioni e cancellare alcuni punti di discussione: cavia infetta è cavia intossicata, e nella tossiemia è il pericolo mortale; l'uomo malato di difterite in scarsa percentuale presenta pericolo di morte per tossiemia, nelle ordinarie epidemia, e invece presenta i pericoli locali, l'asfissia, i pericoli delle complicazioni, la broncopolmonite; l'esperimento non dimostra che il siero determini regresso delle lesioni locali, l'osservazione clinica mostra che il siero non modifica le lesioni laringee e non protegge dalle complicazioni: la causa che alza le nostre statistiche di mortalità, la complicanza, è al di fuori di ogni influenza serica.

Resta un unico vantaggio: *dal momento in cui il siero è introdotto non si aggiunge ulteriore carica tossica;* il malato cioè non è ulteriormente danneggiato; purtroppo la clinica dimostra che i casi di difterite lieve, difficilmente si aggravano per tossiemia, e che quando la malattia appare maligna, la tossina è legata ed è in genere sufficiente per sè a determinare i danni più gravi fino alla morte.

Dinanzi al negativismo sperimentale e clinico, qualcuno ancora agita la bandiera della statistica con le sue cifre globali: la contradizione stridente si attenua quando si pensi: 1) che nella statistica una discesa spontanea epidemica della gravità della difterite, è stata a torto attribuita alla sieroterapia;

2) che nella statistica figurano in favore del siero molti casi di difterite, che una volta non erano considerati come difterici, casi lievi che prima guarivano senza siero e che guariscono ugualmente col siero, portando una mutazione discendente nelle percentuali; in alcuni paesi la *morbilità* infatti

appare aumentata; prima erano le difteriti gravi di Bretonneau e le laringiti considerate come difteriche; poi ogni angina con bac. di Löffler è stata inclusa ad accrescere il numero dei difterici;

3) che, in molte malattie infettive anche nella difterite, sono entrati nell'uso corrente mezzi di cura e di ricovero, assai utili e sono state messe al bando pratiche locali (causticazioni ecc.) che danneggiavano certamente i malati nel corso della affezione ordinaria.

Anche il successo statistico, che, unico, rimaneva a sostegno del siero curativo, si screpola e si disgrega dinanzi alla critica accurata e serena.

Dopo 38 anni circa, la parabola dell'entusiasmo si trova nella sua fase discendente; gli Istituti scientifici si preoccupano dell'insuccesso, gli Stati si allarmano, e lo spirito scientifico si protende fiducioso verso un nuovo orizzonte, quello della prevenzione, della vaccinazione.

Del siero antidifterico rimane il grande monumento sperimentale, la sicura azione profilattica sull'uomo; purtroppo la fede nella sua azione curativa e nelle forme gravi, e sulle lesioni locali si va spegnendo anche nell'animo di chi, avendo iniziata l'osservazione con fede incrollabile, ha dolorosamente dovuto cedere dinanzi alla eloquenza dei fatti.

RIASSUNTO.

L'A. studia il problema difterico ne' suoi tre punti fondamentali: *sperimentale, statistico, e clinico*.

L'esperimento sulla cavia ha condotto ad interpretazioni errate della difterite umana; l'esperimento profilattico e curativo coi sieri sulla cavia d'altra parte dimostra solo il valore profilattico e non curativo del siero. L'A. ha ripreso l'esperimento infettando la cavia con bacilli e non intossicando con la sola tossina: egli conferma il valore profilattico contro l'infezione bacterica e per le manifestazioni locali, (e ne dà una sua interpretazione) e per la tossiemia. Nega azione al siero sulla *malattia costituita* e nei riguardi della infez. locale e nei riguardi della tossiemia.

La *statistica* è esaminata nei suoi dati e nel suo valore. L'esame spassionato della questione, al lume di tutti i nuovi fatti epidemici descritti in questi 30 anni, porta alle conclusioni che la « spezzatura » della curva di mortalità ha origine in elementi differenti che non sull'intervento della sieroterapia.

La clinica, sul controllo di vasto materiale personale, mostra che non si può accettare l'opinione di una evidente azione curativa del siero. Nei casi gravi la mortalità è altissima col siero; sulle lesioni locali il siero non mostra azione; la mortalità per difterite è alta col siero quando la sede è laringea; *senza siero* e col *siero* non muta la mortalità nei casi ordinari della malattia.

L'A. conclude per una *sicura azione profilattica*, in accordo con l'esperimento, per una *evidente inefficacia, a malattia costituita*, e sulla tossiemia e sulle lesioni locali e sulle complicazioni, che costituiscono la causa maggiore della alta mortalità.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. ZERI

Contributo allo studio del rene policistico

per il dott. RICCARDO ROSSONI, già assistente volontario.

La formazione di cisti nel tessuto renale, escluse le parassitarie, si può presentare sotto 3 forme diverse. La prima forma, rappresentata dalle cisti miliari o submiliari, dette pure glomerulari perchè contenenti un glomerulo ricacciato ai lati e atrofizzato, è dovuta alla dilatazione della capsula del Bowmann per processi di arteriosclerosi, glomerulonefrite cronica ed infine di sclerosi in genere, ed è di spettanza per lo più dell'anatomopatologo che le riscontra con gran frequenza nei vecchi (Lubarsch nel 70 % su 500 reni di adulti oltre i 50 anni; Braunwarth ancora più spesso).

La seconda forma comprende le grandi cisti sierose, uniche (rene cistico solitario), affezione molto rara caratterizzata dall'essere la cisti unilaterale e uniloculare, con solo talora qualche accenno di sepimentazione, manifestantesi clinicamente solo per i disturbi meccanici legati al proprio volume, ma sempre permettente una buona funzionalità renale.

La terza forma è rappresentata dalla degenerazione cistica del rene (o rene policistico), malattia meno rara della precedente ma molto più grave e per la quasi costante bilateralità della lesione e per il suo carattere squisitamente progressivo, terminante quasi sempre con il quadro della insufficienza renale. Si ha in questa forma la disseminazione nel rene di cisti di varie dimensioni, che alterano la forma ed il volume del rene, a contenuto liquido ora chiaro trasparente ora gelatinoso ora citrino con i caratteri dell'urina ora ematico ora torbido per presenza di pus, con parete esterna connettivale e internamente tappezzate da cellule epiteliali. Manifestantesi in qualsiasi momento della vita ma con più frequenza tra i 30 e i 50 anni, la d. c. del rene colpisce quasi di regola i due reni (80 % dei casi secondo Küster e Luzzatto; 95 % secondo Lejars), e, in rapporto con lo sviluppo raggiunto dalle cisti, è causa diretta di riduzione di volume del parenchima renale e talora della sua completa sostituzione.

Tre teorie sono state citate per esplicare la patogenesi della d. c. del rene:

La teoria infiammatoria-ritenzionistica, enunciata prima da Virchow e sostenuta poi da Durlach, Arnold, Schultz, Pousson, Bouillard, Cornach, Thorn, Bristow, Leidegger, Luzzatto, Taddei, Erichsen, Klein, Pollacci, ecc., che attribuisce la genesi della cisti ad una obliterazione dei canalicoli transpapillari avvenuta per cause varie.

La teoria neoplastica, emessa da Sturm (1875) e sostenuta da Brigidi-Severi, Malassez, Courbis, Michelowitz, Brault, Lejars, Marchesini, Matrina, Hornowski, Hansemann, d'Agata, ecc., che ammetteva che il processo epi-

teliale endocistico mettesse capo a un epitelioma mucoide o a un adeno-cistoma. Contro tale ipotesi depongono l'evoluzione clinica (Steiner), la bilateralità della lesione, la rarità della proliferazione epiteliale (Pousson), l'assenza di metastasi (Brongersma), la coesistenza di cisti in altri organi (Broglio).

La teoria congenitale, emessa da Meckel, accettata poi da Köster, Thomson, Ribert, Küpfer, Hanam, Hildebrand, Birch Hirschfeld, Imbert, Durbach, Mirabeau, ecc., e illustrata da Letulle e Verliac al Congresso di Parigi (1911), ha trovato la sua base nella frequente associazione della d. c. del rene con altre malformazioni: così la d. c. del fegato (20 % dei casi secondo Sieber), del pancreas e della milza, la malformazione delle grandi vie escretrici del rene e del fegato (De Gironcoli), la mancata chiusura del foro di Botallo (Nieberling), il labbro leporino, l'ipospadia (Hansmann), la poli- e la sindattilia, l'encefalocele (in 33 casi raccolti da Coen), ecc. Non rara l'ereditarietà della lesione (6 casi di Bull nella stessa discendenza), e il riscontro della malattia nei neonati. I più recenti studi istologici ed embrionari hanno portato nuovi contributi a questa teoria, per cui oggi si ritiene che la d. c. del rene trae la sua origine da una disontogenesi che colpisce il rene embrionale allo stadio di metanefrosi, disontogenesi consistente in una mancata saldatura degli abbozzi embrionari degli elementi secretori (canalicoli contorti e glomeruli) e degli elementi escretori (tubi retti).

Non si verifica allora se non in minima parte la continuità tra elementi secernenti ed escretori, per cui gli elementi secernenti funzionanti, inclusi nel connettivo neoformato, evolvono verso la formazione cistica (Alesio): si tratta perciò di un difettoso miscuglio di tessuti per cui secondo Gruber la d. c. del rene andrebbe classificata tra gli Hamartomi (Albrecht) o meglio ancora tra gli Hamartoblastomi (Berner).

La sintomatologia della d. c. del rene è di solito povera, talvolta è completamente muta finchè non si rivela con un attacco uremico.

I sintomi fondamentali sono costituiti dai segni della sclerosi renale (poliuria, nicturia, ipertensione, ecc.), dalle nefralgie (nel 50 % dei casi) ma solo di rado a tipo di colica; dalle ematurie (nel 30 % dei casi secondo Brin) spesso microscopiche, persistenti, meno frequentemente abbondanti massive di durata variabile, iniziantesi talora dopo un traumatismo lombare.

L'evoluzione è lenta ma fatale: le curve della funzione dei due reni discendono — decorrendo generalmente parallele — sempre più gradatamente, conducendo allo stadio finale della insufficenza renale. L'evoluzione talvolta si inizia da un solo rene, ma tosto la lesione interessa anche l'altro rene dando così la conferma della bilateralità della d. c. (Carnelutti). Possono anche insorgere disturbi da compressione sugli organi viciniori con sindromi talora gravissime (casi di Köpp e di Payer con ileo per compressione sul colon ascendente, caso di Glaser con angiocolite settica per compressione sul coledoco).

La diagnosi oltre che sui sintomi descritti si fonda specialmente sui dati palpatori. La pielografia — specie se associata a pneumorene — rappresenta un complemento importantissimo per la diagnosi perchè mette in rilievo dati caratteristici: atipicità morfologica del bacinetto con capacità ingrandita; allungamento e spesso intersecazione e sovrapposizione dei calici (specie di

quelli a direzione longitudinale) con estremità per lo più ingrandita, arrotondata o a foggia di clava; deviazione verso la linea mediana dell'uretere che prima di immettersi nel bacinetto descrive una grande curva a concavità esterna, contorno policistico del rene (Papin, Ascoli, Mingazzini, Negro, Pavone, Bianchini).

Nelle forme unilaterali o in quelle bilaterali con notevole sproporzione delle lesioni, in presenza di gravi complicazioni — ematurie imponenti, pionefrosi, dolori forti, disturbi meccanici — l'indicazione elettiva è la nefrectomia, quando le prove funzionali (poliuria sperimentale, potere di concentrazione, eliminazione dell'indaco-carminio, azotemia) accertino una buona funzionalità dell'organo adelfo: occorre tener presente che nel rene superstite il processo degenerativo che decorre lentamente può essere accelerato dallo sforzo funzionale (Clairmont). Nelle forme bilaterali la terapia deve essere conservativa e profilattica, a meno che non insorgano delle indicazioni tali da richiedere un intervento di urgenza (Alessandri).

Tra i processi operativi consigliati per l'intervento la nefrotomia non è molto indicata e per l'alta mortalità operatoria (49 % secondo Broglio) e per la mancanza di benefici reali; la decapsulatio semplice o abbinata alla resezione delle cisti riesce particolarmente difficile e indaginosa per le fittissime aderenze che si formano tra capsula e parete delle cisti; la nefropessi è indicata solo nei casi in cui il rene — mobile — è causa di vivi dolori: l'ignipuntura, proposta da Payr (1923), consistente nel praticare con la punta di un termocauterio una semplice puntura alle cisti più piccole e nell'ablazione mercè un movimento circolare, del cappuccio alle più grandi, ha il vantaggio di distruggere la parete delle cisti pur conservando integro il parenchima renale secernente (Broglio). Recenti osservazioni a distanza di 2-3 anni dall'atto operativo sembrano consigliare questa forma di intervento (Broglio, Carnelutti, Melzer, Lelli-Manni).

*
* *

Essendosi presentati alla nostra osservazione due casi di rene policistico bilaterale riteniamo interessante la loro descrizione.

Caso I. — A. Nazzareno, di a. 39, nato in Ascoli Piceno, domiciliato in Roma, celibe, impiegato.

Anamnesi. — Padre morto di malattia imprecisata. La madre ha avuto 5 gravidanze, non aborti: uno dei figli è stato operato di nefrectomia per degenerazione policistica del rene. Dall'anamnesi personale remota risulta che il nostro p., che ha sempre menato vita laboriosa, ha sofferto due volte di blenorragia, con inizio l'ultima volta circa 10 giorni or sono, ha sofferto di otite media purulenta a 8 anni, ha avuto a 20 anni un versamento nel cavo peritoneale e in ambedue le pleure, e durante la guerra in Albania ha sofferto di una grave diarrea ripetutasi poi nel 1922. Nega lues.

Da qualche anno il p. avverte un vago malessere alle regioni lombari bilateralmente, con pollachiuria e nicturia (urina 2-3 volte per notte). Due anni or sono ha avuto ematuria; nuovamente il 21 novembre u. s. ha notato che l'urina aveva assunto un colorito scuro costante per tutta la durata della minzione che non era accompagnata da disturbi se si eccettui un modico bruciore, dovuto probabilmente alla attuale blenorragia. Il giorno successivo (22-XI) il p. entra nell'Istituto di Patologia Medica.

Status praesens (24-XI-1930). — Condizioni generali buone, sensorio integro, decubito indifferente, facies composita. Costituzione fisica di robustezza media, nutrizione

discreta. Colorito bruno, mucose visibili rosee. Non edemi, non efflorescenze. Micropoliadenia senza speciali caratteri nelle comuni sedi ad eccezione dei gangli epitrocleari del volume di una grossa lenticchia. Muscoli, ossa: nulla di notevole. Pupille uguali a contorno regolare bene reagenti. Lingua umida, rosea. Polso: 84, piccolo, di pressione piuttosto aumentata. Apiressia.

Apparato respiratorio: da notare solo che le basi sono a 3 dita dell'angolo della scapola con riduzione della escursione polmonare a S. ove pure il suono è meno chiaro e meno profondo che a D. e il murmure vescicolare ridotto.

Apparato cardiovascolare: Ictus non visibile nè palpabile in decupito supino. Punta alla percussione al V spazio all'interno della emiclaveare. Confine D. superiore, e ipofonesi sopracardiaca nei limiti fisiologici. Nulla di notevole all'ascoltazione.

Vasi periferici: nulla di notevole. Pressione arteriosa:

$$\frac{\text{Mx } 140}{\text{Mn } 85} \text{ B. K.}$$

Addome: forma e volume normale, indolente L'esplorazione degli organi ipocondriaci è resa malagevole per la presenza di una tumefazione che occupa bilateralmente il fianco e si approfonda sotto gli ipocondri.

Fegato: bordo inferiore a circa un dito dall'arco costale sull'emiclaveare prolungata: bordo inferiore della piccola ala a metà della xifo-ombellicale. In alto l'aia epatica alla base dell'appendice xifoide e sull'ascellare media al margine sup. dell'8ª costa.

Superficie epatica accessibile alla palpazione normale.

Milza: affiora all'arcata nelle profonde inspirazioni. In alto all'8ª costa sull'ascellare posteriore.

Apparato urogenitale: Già all'ispezione le regioni dei fianchi e dei lombi appaiono aumentate di volume e il profilo del fianco si presenta convesso, con convessità più spiccata a S. Emiperimetro D. a livello dell'ombellicale cm. 47,5; a S. cm. 46; a D. la palpazione bimanuale pone in evidenza una grossa tumefazione — come un grosso limone — di cui il polo inferiore giunge a livello dell'ombellicale trasversa mentre l'altro estremo va a perdersi sotto l'ipocondrio. La consistenza della tumefazione sembra quella di una massa fibrosa a superficie non uniforme; con la manovra del ballottamento — positiva — si riesce anche a far spostare la massa stessa in alto e verso la linea mediana. Con la palpazione con p. in piedi si confermano i caratteri descritti.

Anche a S. si pone in evidenza una tumefazione grossolanamente ovoidale discendente dall'ipocondrio, spingentesi con il polo inferiore fino a 2 dita sotto l'ombellicale trasversa e raggiungente medialmente la xifo-ombellicale. La consistenza di questa tumefazione è duro-fibrinosa in alcuni punti. duro-elastica in altri punti in corrispondenza dei quali si riconoscono delle sporgenze tondeggianti sulla superficie non uniforme della tumefazione. Manovra del ballottamento positiva.

Non si provoca dolore anche con la palpazione profonda su ambedue le tumefazioni, che si muovono scarsamente con gli atti respiratori. Nelle urine, di colorito ematico, di P. S. 1011, si pone in evidenza la presenza di albumina in tracce e nel sedimento un enorme numero di emazie ben conservate, una discreta quantità di leucociti con assenza di cilindri.

Genitali esterni normali per forma. L'espressione dell'uretra dà scarsa quantità di secreto il cui esame (col. bleu di metilene) mostra leucociti ben conservati e gran quantità di diplococchi a chicco di caffè, intracellulari, a mucchietti.

Le ghiandole endocrine non mostrano alterazioni all'esame esterno. L'esame morfologico del sangue non mostra alterazioni degne di rilievo.

L'esame del sistema nervoso non fa apprezzare note patologiche nè deficit di moto o di senso.

Sunto del diario. — Nei giorni successivi le urine sono andate lentamente perdendo il colore ematico che avevano all'ingresso, e nel sedimento le emazie, pur sempre presenti, sono andate rarefacendosi.

Albumina sempre presente in tracce.

Urea gr. 11,12 ‰; cloruri gr. 5,20 ‰ (il 25-XI).

Azotemia 1,03 ‰ il 23-XI, mentre il tasso azotemico è disceso a gr. 0,83 ‰ il 4-XII. La quantità giornaliera delle urine si è mantenuta sempre poco al di sopra dei 1000 cc., emessa in ugual quantità tra giorno e notte, con peso specifico sempre tra 1010-1013. R. W. negativa; non febbre. Unico disturbo accusato dal p. durante la degenza è stata una cefalea piuttosto intensa a sede nuco-occipito-frontale, presente fin dall'ingresso, che è andata man mano scomparendo con i primi di dicembre, per poi ripresentarsi con notevole intensità il 6 dicembre.

Si trasferisce il p. alla Clinica Chirurgica l'8-XII per completamento di indagini dell'apparato urinario.

Fig. 1.

10-XII: *Cistoscopia*: capacità vescicale buona cc. 200. Nessuna alterazione della mucosa vescicale. Meati ureterali normali.

Cromocistoscopia (indaco-carminio): a D. l'eliminazione dell'ind. si inizia dopo 7', a S. dopo 10'.

Cateterismo dell'uretere S. facile fino a 20 cm. Viene urina chiara a ritmo regolare. Nell'urina: Urea gr. 6,12 ‰ e nel sedimento numerose emazie, cellule pielo-renali e molti elementi epiteliali.

Si eseguisce il pneumorene mediante puntura alla Carelli con introduzione di 450 cc. di O^2. Segue immediatamente la pielografia ascendente all'Uroselectan con introduzione di 20 cc. della sol. gr. 4 su gr. 10 di H^2O, il cui passaggio nella pelvi avviene senza dolori nè riflessi.

Pielogramma S. (prof. Bianchini) (vedi fig. 1): Rene (ben messo in evidenza con il pneumorene) fortemente ingrandito, assumente una conformazione a grosso fagiolo, con polo inferiore ad oltre un dito al di sotto della cresta iliaca, raggiungente medialmente la linea mediana. Il contorno del rene risulta ondulato circoscrivendo in alcuni punti zone rotondeggianti. Il catetere, il cui tratto lombare inferiore è respinto verso la linea mediana, raggiunge a mala pena il margine superiore della III v. l.;

il liquido opaco da qui per suo conto raggiunge la zona pelvica descrivendo una grande curva a concavità esterna. La pelvi non esiste. Esistono invece grandi gravità raggiate, irregolarissime, in gran parte a forma di semiluna, rappresentanti i calici enormemente e irregolarmente distesi. La massima distensione appartiene al calice superiore. La densità del rene non risulta uniforme, ma con aspetti ciclici.

Il colon trasverso ripieno di gaz e l'angolo colico S. tagliano obliquamente il rene quasi per la sua metà; il colon discendente lo limita verso l'esterno.

15-XII: *Cateterismo dell'uretere D.*: difficile per sbocco piccolo dell'uretere. Viene

Fig. 2.

emessa urina a ritmo. Nell'urina: urea gr. 5,62 ‰, e nel sedimento emazie e cellule pelvi-renali.

Si eseguisce la pielografia D. associata a pneumorene D. (cc. 600 di O^2) con la stessa tecnica della precedente.

Pielogramma D. (prof. Bianchini) (vedi fig. 2): Rene fortemente ingrandito in tutti i suoi diametri, con polo inferiore raggiungente la cresta iliaca, a densità non uniforme, varia, con aspetti ciclici, aspetti che si riconoscono pure sul contorno limite del rene e al contorno limite con le cavità naturali renali (bacinetto).

Cavità renali fortemente ingrandite specie per ciò che riguarda i calici. La pelvi appare quadrangolare e l'assieme del bacinetto assume il tipico « aspetto di ragno ». Il calice inferiore è quasi totalmente ostruito. Il bacinetto occupa i 2/3 superiori del rene, quindi 1/3 inferiore del rene risulta fortemente ingrandito per suo conto senza cavità comunicanti con la pelvi. Il catetere introdotto non sorpassa la estremità superiore della 3ª v. l. sulla paravertebrale D.; da qui a grande arco a convessità mediale si diparte la linea opaca, rappresentante l'alto uretere e l'infundibolo, che raggiunge la pelvi. Il tratto lombare inferiore dell'uretere è respinto medialmente oltre la paravertebrale.

22-XII: Si pratica una iniezione endovenosa di 6 mmgr. di fenolsulfonftaleina e si ha la seguente eliminazione:

	1°	1/4 h	= 3 %
F. S. F.	2°	1/4 h	= 5 %
	2°	1/2 h	= 5 %
Eliminazione di 1 h			= 13 %

6-I-1931: Il p. ha ematuria preceduta da dolori lombari. La cistoscopia mostra l'eliminazione di urine ematiche dal meato ureterale di S.

Questa nuova ematuria consiglia di intervenire chirurgicamente. Ma il p. si rifiuta assolutamente di sottoporsi ad un atto operatorio ed esce dalla Clinica.

Caso II. — F. Pietro, di anni 41, nato in Capranica, domiciliato in Roma, ammogliato, vaccaio.

Anamnesi. — Genitori morti in tarda età per malattia cardiaca. Il p., che ha sempre condotto vita di lavoro piuttosto rude ed è stato strenuo bevitore e discreto fumatore, a 25 anni ha sposato una donna sana dalla quale ha avuto 2 figli, dei quali uno morto pochi giorni dopo il parto e 2 aborti. Dall'anamnesi remota risulta che il p. ha

Fig. 3.

sofferto a 21 anni di una sciatica e che a 34 anni ha contratto la malaria in seguito recidivata, ha sofferto due volte di blenorragia: non lues.

Da circa 3 anni il p. avverte un accentuato senso di stanchezza che si risveglia specie quando si sottopone a fatiche, a lunghe camminate in salita, per cui è costretto a fermarsi per riposarsi.

Durante la notte avverte pure una dolenzia alle regioni lombari che lo costringe a cambiare spesso di posizione: urina almeno 2 volte per notte. Circa 20 giorni or sono ha notato la comparsa di una piccola ulcerazione rossastra di forma rotondeggiante

sul glande scomparsa da circa 8 giorni. È insorta però una tumefazione alla regione inguinale S., dolente spontaneamente, accompagnata da febbre a tipo suppurativo, per cui il p. entra in Clinica Chirurgica l'8-VI.

Status praesens (9-VI-1924). — Nulla di particolare all'esame generale all'infuori di una tumefazione alla regione inguinale di S., della grandezza di un grosso uovo di piccione, con cute arrossata, dolentissima alla palpazione, di consistenza in alcuni punti fibro-elastica mentre in altri punti c'è tendenza alla fluttuazione. L'esame sistematico degli organi toracici, dell'addome e degli organi ipocondriaci non mostra nulla degno di particolare rilievo.

Apparato urogenitale: Nella loggia renale S. si palpa una formazione della gran-

FIG. 4.

dezza e forma di testa di feto, ovoidale, a maggior asse dall'alto al basso, addossata alla colonna v., a superficie bozzuta, a limiti netti in basso, con polo inferiore raggiungente la cresta iliaca. La tumefazione è spostabile con gli atti respiratori e ballotta con opportune manovre.

A destra si palpa il rene ingrandito, il cui volume però raggiunge appena la metà del volume della tumefazione di S., e la cui superficie si apprezza indistintamente liscia. Il polo inferiore del rene, che è spostabile con gli atti respiratori, si palpa nettamente.

La pressione su ambedue i reni è indolente come pure indolenti sono i punti ureterici, i punti costo-vertebrali e costo-lombari bilateralmente.

Sunto del diario. — Il p. ha per vari giorni febbre a tipo continuo fortemente remittente al mattino. La quantità delle urine si mantiene sempre tra i 2000 e i 3000 cc. giornalieri. L'esame delle urine, a più riprese, non rivela la presenza di elementi patologici, il peso specifico si aggira tra 1011 e 1020, l'urea intorno ai gr. 10 ‰. Azotemia 0,66 ‰. Pressione arteriosa:

$$\frac{\text{Px } 155}{\text{Pm } 85} \text{ B. K.}$$

11-IV: Si eseguisce il pneumorene a S. mediante puntura alla Carelli con introduzione di 400 cc. di O^2. Segue immediatamente la pielografia all'umbrenal con introduzione di 5 cc. della soluzione.

Pielogramma S. (prof. Bianchini) (vedi fig. 3): Rene fortemente ingrandito a fagiolo, che va dall'XI v. d. al di là della cresta iliaca. La densità renale non è perfettamente uniforme e il contorno dell'ombra renale è ondulato.

L'uretere è ricacciato verso la linea mediana e con grande curvatura imbocca la pelvi, da cui si dipartono 3 ordini di calici, deformati, fortemente dilatati, con contorni evidenti a semiluna, specialmente a carico del calice superiore e mediano. L'apertura dei calici ricorda la configurazione delle prime tre dita della mano divaricate.

16-IV: Con la stessa tecnica si esegue la pielografia a D. previo pneumorene D.

Pielogramma D. (prof. Bianchini) (vedi fig. 4): Grosso rene che va dalla XII v. d. al margine inferiore articolare della IV v. l. a densità non perfettamente uniforme, a contorno ondulato.

L'uretere è ricacciato verso la linea mediana e a grande arco raggiunge la pelvi che appare quadrangolare e si continua con larghe vie di comunicazione con calici fortissimamente svasati, irregolari, con perdita completa dell'impronta papillare.

Il calice inferiore è appena visibile La sostanza corticale risulta enormemente sviluppata.

18-IV: Si eseguisce un'incisione inguinale a S. fino a raggiungere il pacchetto glandolare: si incidono alcune glandole già fuse, mentre altre non sono ancora rammollite.

Zaffo ed impacchi (operatore: prof Baggio).

20-IV: Si pratica una iniezione endovenosa di mmgr. 6 di fenolsulfonftaleina e si ha la seguente eliminazione:

	1°	1/4 h	=	0,9 %
F. S. F.	2°	1/4 h	=	3,2 %
	2°	1/2 h	=	3,2 %
Eliminazione di 1 h			=	7,3 %

24-IV: Si rinnova la prova funzionale della eliminazione della F. S. F. con il seguente risultato:

	1°	1/4 h	=	3,2 %
F. S. F.	2°	1/4 h	=	5,1 %
	2°	1/2 h	=	5,7 %
Eliminazione di 1 h			=	14 %

Dopo l'atto operatorio la temperatura cade lentamente per lisi; la ferita operatoria evolve torpidamente verso la guarigione. Il p. esce dalla Clinica il 3-VI.

Interessante nel 1° caso il dato familiare dell'affezione che aveva di già colpito un fratello del p.; su tale dato Bull ha richiamato in special modo l'attenzione.

Da notare lo svolgersi subdolo della forma morbosa, che, pur avendo raggiunto in ambedue i casi uno sviluppo considerevolissimo, si era limitata a dare ai p. una vaga sensazione di malessere alle regioni lombari. Nel 1° caso un solo episodio è stato particolarmente notato dal p., l'ematuria cioè iniziatasi e risoltasi spontaneamente 2 anni or sono; recentemente l'ematuria si è rinnovata inducendo il p. a chiedere ricovero in Clinica ove durante tutto il periodo della degenza è stata sempre presente, microscopica e bilaterale, per riesplodere poi in forma massiva dall'uretere S., senza influenze apprezzabili; consigliando un intervento operativo. Nel 2° caso il riscontro della lesione è stato del tutto casuale, essendo ricorso il p. all'opera del chirurgo per una banale adenite venerea.

Si andava intanto lentamente stabilendo il quadro della insufficenza renale, appena pronunciato nel 2° caso nel quale v'era solo poliuria, lieve ipertonia e discreto tasso azotemico, mentre nel 1° caso era rivelato dalla cefalea, dalla nicturia (per cui le urine delle notti uguagliavano per quantità quelle emesse durante il giorno), dal basso ed uniforme P. S., dal forte tasso azotemico (gr. 1,03 ‰, sceso poi influenzato dal riposo e da una dieta appropriata a gr. 0,83 ‰).

Le prove funzionali con i metodi cromatici hanno messo in evidenza nel 1° caso un lieve ritardo nella eliminazione dell'indaco-carminio più accentuato a S. (10'), ma specialmente una scarsissima eliminazione della F. S. F. — in ambedue i casi attorno al 13 % contro un normale del 50,60 % (Shaw) — mentre la secrezione dell'urea si manteneva poco al di sotto della norma (circa gr. 10 ‰). Questo particolare mancato parallelismo tra eliminazione della F. S. F. e secrezione ureica — parallelismo conservato in tutte le altre lesioni riducenti il potere funzionale del rene — con percentuale eliminazione inferiore della F. S. F. in rapporto all'urea, già messo in rilievo da Negro e Colombet, è ritenuto caratteristico della d. c. del rene (Pavone).

Il reperto palpatorio dimostrante la situazione e la forma delle tumefazioni simmetricamente bilaterali, interessanti le logge renali, retrocoliche, con manovra del ballottamento positiva, chiariva in modo indubbio che i due reni erano in causa in ambedue i casi.

Riguardo alla natura delle lesioni che interessavano i reni si potevano eliminare per esclusione i tumori maligni del rene per la bilateralità della tumefazione (essendo del tutto eccezionale la contemporanea presenza di tumori interessanti i due reni), per il lento decorso dell'affezione per la mancanza di cachessia; le cisti di echinococco per la stessa considerazione della bilateralità, per l'assenza di eosinofilia e per la mancanza nelle anamnesi di orticaria, prurito, ecc., la pionefrosi, la pielonefrite, le cisti suppurate per l'assenza di piuria e di febbre, legata nel 2° caso all'adenite; l'idronefrosi per la persistenza delle tumefazioni non influenzate dal cateterismo degli ureteri; la tubercolosi renale per l'assenza di piuria e per la negatività degli esami cistoscopici riguardo a lesioni vescicali (nel caso di Utteau la tbc. renale coesisteva al rene policistico).

Importantissimi nei nostri casi i dati messi in rilievo dagli esami pielografici, caratteristici del rene policistico; così l'enorme ingrandimento dei reni con densità non uniforme dell'ombra renale; le gravi alterazioni del bacinetto, a volte assumente l'aspetto tipico di « ragno » (a D. nel 1° caso) con apertura dei calici a forma delle prime 3 dita divaricate della mano (a D. nel 1° caso e a S. nel 2° caso); l'enorme ingrossamento ed allungamento dei calici in tutti i pielogrammi con estremità arrotondate o a forma di semiluna; il forte spostamento verso la linea mediana degli ureteri incurvantesi poi a grande arco con concavità esterna per raggiungere la pelvi.

Le imagini pielografiche descritte erano sufficienti a fare escludere — radiologicamente — qualsiasi altra affezione renale.

Le idronefrosi infatti si presentano pielograficamente come grandi cavità sacciformi a contorno netto o come una sacca principale costituita in genere dalla pelvi e da altre accessorie comunicanti con la 1ª, con diluizione del liquido di contrasto; nelle pionefrosi appaiono anche delle tasche ac-

cessorie di varia forma a contorni irregolari e corrosi, dovute al riempimento pure di cavità scavate nel parenchima renale, con calici sottili e monchi; le pieliti e le pielonefriti hanno riempimento difficile delle cavità che si disegnano sottili ed evanescenti con, nelle forme recenti, motilità spastica delle pareti da cui facili modificazioni dell'aspetto pielografico; le forme tubercolari del rene hanno all'inizio un aspetto simile a quello delle pieliti, mentre quando il processo è più avanzato con distruzione di parenchima, i calici risultano deformati, tortuosi, a contorni frastagliati, e talora con aspetti a cavolfiore, e la pelvi appare dilatata; gli ipernefromi dànno un ingrandimento irregolare e un accentuato spostamento del rene con calici spesso rivolti in basso (Joseph), con passaggio del liquido spesso ostruito o, se non ostruito, con facili amputazioni parziali della pelvi o dei calici o con imagini lacunari centrali o marginali; i carcinomi, oltre ai difetti lacunari degli ipernefromi, hanno una estensione più facile nell'interno del bacinetto con maggiore ostacolo alla progressione del liquido opaco e con frequente reperto di dilatazione eccentrica del bacinetto (Bianchini).

Di più difficile diagnosi radiologica differenziale sono le cisti uniche e le cisti da echinococco nelle quali viene ad essere compromesso il calice corrispondente e nelle quali il rene perde i rapporti fisiologici con la colonna vertebrale. Di massima utilità in questi casi è il pneumorene, ideato da Carelli e praticato per la prima volta in Italia dal Bianchini.

Nei nostri casi il pneumorene, rendendo evidentissimo il contorno ondulato dei reni con aspetti ciclici, facendo risaltare la forma, il volume e i limiti del rene, e l'enorme sviluppo della parte corticale rispetto alle cavità renali, già di per sè fortemente ingrandite. lumeggiava particolarmente la diagnosi di d. c. bilaterale, formulata già in base ai caratteri fisici della superficie dei reni rilevati dal reperto palpatorio e in base ai reperti pielografici.

***

Esprimo i più vivi ringraziamenti ai signori proff. A. Zeri e R. Alessandri che mi hanno permesso la pubblicazione dei casi e al signor prof. A. Bianchini che mi è stato largo di utili consigli.

Roma, gennaio 1931.

RIASSUNTO.

L'A. descrive due casi di degenerazione cistica del rene bilaterale, con decorso silente in un caso e nell'altro rivelata da ematurie, studiati dal punto di vista clinico e radiologico.

BIBLIOGRAFIA.

La bibliografia sull'argomento si trova esposta completa fino al 1900 nei lavori di LUZZATTO (*La degenerazione cistica dei reni; Il rene cistico*, Rivista veneta di Scienze Mediche, 1900-1901) e per il periodo 1900-1908 nella memoria del TADDEI (*Contr. allo studio della patogenesi del rene cistico*, Riforma Medica, 1908).

Qui sotto sono elencati i principali lavori posteriori:

ACHARD. *Reins polykystiques.* Journ. de Méd. et de chir. pratiques, 1928.

ALESIO. *Studio sulla patogenesi del rene policistico congenito.* Arch. Ital. di Urologia, ottobre 1928.

ALESSANDRI. *Per la diagnosi dei tumori renali.* IV Congresso di Urologia, Roma, 1925.

ANDRÉ et GRANDINEAU. *Rein polykystiques suppurés.* Soc. de Médec. de Nancy, 1922.

ANGLADE. *Étude an.-pat. et classif. path. d'un cas de rein polykystiche bilatérale.* Journ. d'Urolog., 1913.

ATONNA and MORRISSEY. *Polycystic Kidney.* Annals of Surgery, II, 846, 1926.

BIANCHINI. *Le anomalie congenite del rene e degli ureteri.* Arch. Ital. di Urologia, 1925.

ID. *I mezzi di contrasto in Urologia.* In *Trattato di diagnostica radiologica,* p. 595-598. Stab. Tip. Taddei, Ferrara, 1928.

ID *Degenerazione policistica dei reni, del fegato e della milza.* Archivio di Radiologia, n. 4, 1928.

BIRABEU. *Rein polykystique.* Annales de la facultad de Méd., Montevideo, 1922.

BLATT. *Contribution à l'étude clinique du rein polykystique.* Zeitschr. f. Urol. Chir., 1927.

BOCCA et MANTELIN. *Reins polykystiques et néphrite cronique.* Presse Médic., 1923.

BRIN. *Rupture d'un rein polykystique par coup de pied de cheval.* Soc. Chirurg., Paris, 1922.

BROGLIO. *Contr. alla terapia conservativa della degenerazione cistica dei reni.* Archivio Ital. di Urologia, 1926.

ID. *La pielografia in serie e la pieloscopia nelle diverse affezioni renali.* Policlinico, Sez. Chirurg., 1927.

BRONGERSMA. *Néphrectomie pour rein polykystique.* XXIII Congrès Franç. d'Urologie, Paris, 1923.

BLUM. Wiener Klin. Wochenschr., 1926.

BULL. *Infizierte Cystenniere usw* Arch. f. Chirurg., Bd 91, 1910.

CAILLIAN. *Rein et foie polykyst.* Bull. et mém. Soc. Anat., 1913.

CAMBRELL. *Maladie polykystique congénitale des reins et du foie.* British Med. Journal, 1929.

CARAJANNOPULOS. *A propos d'un cas de rein polyk. chez une femme.* Journ. d'Urol., n. 6, 1926.

CARNELUTTI. *Trattamento conservativo secondo Payr del rene policistico uni- e bilaterale e risultati funzionali prossimi e remoti.* Congr. di Parma della Soc. Ital. di Urologia, 1927.

CAROSSINI. *Contributo allo studio del rene policistico nell'adulto.* Lo Sperimentale, 1924.

CARPI. *Contr. alla patog. della deg. cistica dei reni.* Milano, 1928.

CHAVANNAN. *Néfrectomie partielle pour rein polykystique.* Soc. de Chirurg., Séance, 1912.

CHEVASSU. *Contr. à la pathol. de la malformation polykystique des reins. L'infection et la suppuration du rein polykystique.* Journal d'Urologie, 1921.

CLAIRMONT. *Die Operation der polycystichen Niere.* Zentralblatt f. Chir., 878, 1925.

D'AGATA. *Cntr. à la pathol. du rein polykystique.* Arch. de Médec. exper., 1911.

DE GIRONCOLI. *Rene policistico e doppio uretere.* Congr. di Roma della Soc. Ital. di Urologia, 1925.

DELORE et CROIZAT. *Contr. à l'étude de la maladie polykystique; un cas de maladie polykystique du foie et des reins.* Arch. franco-belge de Chir., Bruxelles, 1928.

DOMINICI. *Tre diverse forme di cisti multiple del rene.* Atti della Soc. Ital. di Chirurgia, ottobre-novembre 1909.

DUNET. *Rein et foie polykystiques.* Presse Méd., 1923.

DU PRADES. *Rein polykystique bilaterale découvert par pneumopéritoine.* Soc. de Radiol. Méd. de France, 1922.

EISENDRATH. *Polic. Kidney and Lever.* Annales of Surgery, 1921.

FERRATA. *Le ematurie.* XXXVI Congr. di Medicina Int., Roma, ottobre 1929.

FORNI e PERUCCI. *Osservazioni su d'un caso di rene policistico.* Policlinico, Sez. Chirurgica, 1923.

FRITZ-HERZOG. *Diagnosi del rene policistico* Zeitschr. f. Urol., 1925.

GLASSER. *Ueber infant. Kongen. Kystenniere.* Jahrbuch der Kinderheil., 1918.

GOTTLIES. *Ueber die Kystische Entartung der Nieren*. Zeitschr. f. Urol. Chir., 1925.
GRUBER. Münch. Med. Wochen., 34, 1920.
HORNOWSKI. *Einige Bemerkungen über die Entshelung der angeb. Kysten*. Virchow's Arch., 1912.
JOHNSON. *Rupture d'un rein polykystique*. Annales of Surgery, 1910.
KÖPPE. *Degenerazione policistica dei reni*. Dissertazione inaugurale, Halle, 1911.
KRASSITCH SCRETEN. *Contr. à l'étude des hématuries dans les reins polykystiques chez l'adulte*. Thèse de Paris, 1925.
LEJARS. *Faut-il opérer le rein polykystique?* Semaine Médic., 1910.
LELLI-MANNI. *Contributo al trattamento del rene policistico*. Soc. Medic. Chirurgica della Romagna, dicembre 1929.
LITZNER. *Contr. au diagnostic du rein polykystique*. Medizinische Klinik, 1929.
MAIER. *Die echte polykystiche Niere, ihre Aetiologie und chirurgische Belandung*. Arch. f. Klinik Chirurg., Bd. 142-226, 1924.
MAIERON. *Contr. allo studio della denegerazione cistica dei reni*. Policlinico, Sez. Medica, 1926.
MALAN. *Su di un caso di rene policistico bilaterale*. L'Euterapica, 1922.
MARION. *A propos du mémoire de Silvio Rolando sur le rein polykystique bilatéral*. Journ. d'Urologie, 1922.
MARIOTTI-BIANCHI. *Sull'adenocistoma multiloculare di reni*. Giorn. di Medic. Militare, 1909.
MELZER. *Contr. à la maladie polykystique du rein envisagée an point de vue chirurgical*. British Journ. of Urol., 1929.
ID. *Rein polykystique chirurgical*. Americ. Journ. of Surgery, 1929.
MICKANIEWSKI. *Intervention dans la maladie kystique des reins*. Journ. d'Urolog., 1914.
MIKHAILOV. *Contr. à l'étude des manifestations cliniques de la dégénérescence kystique des reins*. Sém. Médic., 1914.
MILANI E. *Reni policistici; pachimeningite emorragica; emorragia cerebrale*. Rivista Ospitaliera, 19, 1913.
MINGAZZINI. *Indicazioni, tecnica e risultati del pneumorene con contributo allo studio del rene policistico*. Arch. Ital. di Urologia, 1925.
MORRISON. *Polycystic Kidney*. Annals of Surgery, 1926.
NEGRO. *La pielografia del rene policistico*. Arch. Ital. di Urologia, 1925.
NEGRO et COLOMBET. *Nouvelles considérations sur la fonct. du rein polykst*. Journal d'Urologie, 1925.
NEGRO e SACCHI. *A proposito della cosidetta prova della diuresi provocata*. Arch. Ital. di Urologia, 1927.
NIECKE. *Sur la degénérescenze polykystique des reins*. Brun's Beiträge zur Klin. Chir., 1930.
PAPIN. *Rein polykystique*. Journal d'Urologie, 1922.
PARLAVECCHIO. *Cons. e ricerche istopatologiche su di un caso di rene policistico sclerogeno*. Clinica Chirurgica, 1908.
PAVONE. *Caratteristiche diagnostiche e funzionali dei reni policistici*. Congr. di Parma della Soc. Ital. di Urologia, 1927.
PAYR. *Die operat. Behandlung. Ignipunktura mancher. Fälle polykysticher Nierendegeneration*. Zeit. f. Urolog. chir., 1923.
PAZZI. *Studio radiologico di un rene policistico e calcoloso*. Arch. di Radiologia, f. 6, p. 867, 1925.
ID. *Ulteriore contr. allo studio radiologico del rene policistico*. Ibid., 5, 944, 1926.
PODGURSKI. *Rene cistico e insufficienza cardiovascolare*. Ztsch. f. d. ges. exp. Mediz., 1930.
POLLACCI. *Contributo alla istopatologia del rene policistico*. Ospedale di Palermo, 1910
PORRO. *L'indagine radiologica nel rene policistico*. La Radiologia Medica, 1927.
POUSSON. *De la diversité de nat. des reins polykystiques*. Folia Urologica, 1910.
ID. *Reins polykystiques* Annales des mal. d. org. gén.-urin., 1911.
QUERVAIN. *Zur chirurgie der polykystichen Niere*. Schweizer Med. Woch., 1924.
RAVASINI. *Pielografia ascendente e piel. discendente*. Ed. Cappelli, Bologna, p. 232-236, 1931.

RISCHBIETH. *Polykystic disseas of Kidney*. Lancet, 1913.
ROLANDO. *Contr. alla conoscenza del rene policistico bilaterale*. Policlinico, Sez. Chir., 1922.
SCHIAKY. *Reni cistici*. Policlinico, Sez. Pratica, 1926.
SCHLAGINTWEIT. *Néphrectomie pour degénérescence. Polykystique du rein*. Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 1929.
SHAW. *A study of the curve of Elimination of Phenolsulphonphthalein by the normal and diseased Kidneys*. Journ. of Urology, 1925.
STARNA. *Su qualche caso di rene e fegato policistici*. La Riforma Medica, 30, 1008, 1929.
STAEMMLER. Ziegler Beitr., 1921.
STEINER. *Ueber polykystichen nieren-tumoren*. Fol. Urol., 1922.
TEMPLE MURSELL. *Les suites eloignées d'une néphrectomie pour polykystique*. British Journ. of Urology, 1929.
THOMAS. *Nephrectomy for unilateral Polycystic Kidney*. Annals of Surgery, I, 946, 1929.
UTTEAU. *Tuberculose dans un rein polykystique*. Journ. d'Urologie, 1927.
WASHBURN. *Bilateral congenital polycystic Kidney duplex*. Journ. of Urology, 24, 199, 1930.
ZACCARIA. *Rene cistico bilaterale*. VIII Congr. Soc. It. di Radiologia. Firenze, maggio 1928.

III.

OSPEDALE SANTO SPIRITO IN SASSIA - SALA CARLO BACCI - ROMA.
Primario: prof. A. NAZARI

Sulla esistenza della endocardite da b. coli.

Dott. GAETANO BORRUSO, aiuto medico.

Il b. coli è ricordato in molti trattati tra gli agenti etiologici della endocardite acuta e nel capitolo sulle sepsi i vari AA., pur indicando la relativa rarità delle metastasi in quella da coli, citano tuttavia un certo numero di casi in cui si ebbero localizzazioni endocardiche (vedi ad es. Lenhartz in: Nothnagel: *Spezielle Path. und Therap.*; Gilbert in: Gilbert Thoinot: *Nouveau traité de Méd. et Thérap.;* Ferrio: *Diagnosi delle malattie interne;* Vaquez: *Malattie di cuore*: Kaufmann: *Tratt. di Anat. pat. spec.;* Widal Lemièrre in: Roger, Widal, Tessier: *Nouveau traité de Méd.*, ecc.).

Un caso che recentemente ho avuto occasione di studiare mi ha spinto ad una più accurata ricerca della letteratura sulla endocardite da coli; credo che da questa risulterà evidente che non si può affermare l'esistenza di una endocardite settica di tale natura in base ai dati fino ad oggi forniti dalla letteratura.

Nel caso, che intendo illustrare, in vita l'emocultura fu più volte positiva per il b. coli, all'autopsia si riscontrò una endocardite streptococcica: non furono riscontrati altri focolai di sepsi. Ritengo dunque si debba parlare non di sepsi, ma di batteriemia da coli. A chiarire l'interpretazione del caso credo utile far precedere un brevissimo esame della letteratura sulle sepsi da coli.

Infatti molti casi descritti come setticemia non possono in realtà resistere alla critica.

È chiaro che si debbano escludere tutti quei casi appartenenti generalmente alla più antica letteratura sull'argomento, in cui il b. coli venne isolato esclusivamente all'autopsia essendoci oggi ben nota la rapidità con cui questo germe invade tutti gli organi *post-mortem* ed anche allo stato agonico.

Jacob nel 1909 raccoglieva nella letteratura 50 casi di colisepsi di cui 39 accertati con l'emocultura; di questi 13 personali. In seguito sono stati descritti numerosi casi con emocultura positiva in vita (Fejes 1910-1913, Herard de Bessé 1910, Rolleston 1911, Brian 1912, Holtzmann 1913, Musser 1916, Mc. Person and Losce 1917, Vincent 1918, Marquis 1918, Widal Lemièrre Rodin 1921, Pope 1921).

Felty e Kefer nel 1924 hanno pubblicato un'ampia casistica che consta di 28 osservazioni personali tutte con emocultura positiva in vita.

Tuttavia numerosi casi con emocultura positiva in vita per il coli appartenenti alla più recente letteratura, non debbono a mio avviso essere considerati come vere setticemie. Li riunisco schematicamente nei seguenti gruppi a secondo delle obiezioni che possono muoversi alla interpretazione fornita dagli AA.

1) Evidentemente non vanno presi in considerazione tutti quei casi in cui la diagnosi di setticemia è fondata sulla emocultura positiva solo a breve o brevissima distanza dalla morte (invasione del coli nello stato agonico: casi di Widal, Hanot, Sittmann e Barlow).

2) In vari casi l'emocultura fu positiva per il coli in vita, ma non fu dimostrata nè la porta d'ingresso, nè l'esistenza di un focolaio settico primario (così in uno dei casi di Jacob, nel caso di Herard de Bessé, in uno dei casi di Felty e Kefer).

La mancanza della constatazione del primitivo focolaio di infezione e della natura batterica di questo mi sembra costituisca una decisiva obiezione alla interpretazione di questi casi come setticemie. Infatti è noto che, secondo una più precisa delimitazione del concetto di sepsi, operata specialmente da Schottmüller, è necessario per poter affermare l'esistenza di una sepsi « riscontrare nell'organismo un focolaio primitivo dal quale i batteri si diffondano nel sangue in modo costante o periodico »; la batteriemia è bensì un sintomo cardinale delle sepsi, ma non può essere identificata con questa.

D'altra parte AA. recenti (Viola, Ruffini), che pur non condividono le idee di Schottmüller, sulle sepsi, fanno rilevare anch'essi che non si può praticamente affermare l'esistenza di una setticemia solo in base ai dati dell'emocultura in vita.

3) In molti casi l'emocultura fu positiva solo transitoriamente. Felty e Kafer pongono in rilievo nei loro casi la breve durata della batteriemia; infatti in quelli in cui fu possibile praticare giornalmente l'emocultura il periodo di tempo in cui questa riuscì positiva non fu mai più lungo di 5 giorni; in molti casi l'emocultura fu positiva solo una volta. Gli AA. considerano dunque la *batteriemia* come « un fenomeno *transitorio*, che indica

la *temporanea* incapacità del focolaio primario a fissare i germi ». Essi mettono in rilievo che nel 68 % dei casi l'invasione in circolo aveva seguito ad un qualsiasi intervento operatorio (ad es. cateterismo, cistoscopia) e solo nel 32 % vi era stata invasione spontanea. Ritengono di poter affermare che il decorso nella fase generalizzata non fu più grave che in molti casi nei quali il sangue rimase sterile e che la gravità della infezione è data dalla gravità, sede ed estensione del focolaio primario, mentre la batteriemia è per lo più un fenomeno secondario e transitorio.

È logico ritenere che in questi casi in cui si ebbe solo una transitoria batteriemia il focolaio primitivo cessò rapidamente di essere un focolaio settico; in essi l'emocultura dopo poco riuscì negativa, lo stato generale fu buono, non si svilupparono metastasi; l'affezione in altri termini non assunse un vero carattere settico.

Dunque è più esatto parlare anche in questo gruppo di casi di *batteriemie* anzichè di *sepsi* da coli (come del resto riconoscono gli stessi AA. citati).

4) In altri casi l'emocultura dapprima positiva per il coli fu successivamente positiva per altri germi, per lo più streptococchi (casi di Marquis, Henschen).

Evidentemente in questi casi il b. coli deve considerarsi un germe d'invasione secondaria, un germe di « sortita » secondo l'espressione di Nicolle.

È difficile stabilire quale importanza possa avere questa secondaria batteriemia da coli; attenendosi alle ricordate conclusioni di Felty e Kafer questa sarebbe assai scarsa; ad ogni modo mi sembra evidente che non può parlarsi di una sepsi da coli unita ad una setticemia da altri germi (ed usare espressioni come ad es. quella di Gilbert « septicemie intriqué »), ma di una setticemia ad es. streptococcica con batteriemia secondaria da coli.

Riassumendo dunque le numerose osservazioni ricordate non debbono essere interpretate come sepsi ma come batteriemie da coli. Infatti:

1) in alcuni casi il b. coli fu isolato in condizioni preagoniche;

2) in altri l'emocultura fu positiva in vita per il coli, ma non fu possibile dimostrare un focolaio primario di sepsi;

3) in altri casi la batteriemia fu transitoria di breve durata, senza alcuna caratteristica di speciale gravità nella fase generalizzata;

4) in un ultimo gruppo di casi infine oltre al b. coli furono isolati altri germi (per lo più strepto o stafilococchi).

Analogamente e in base alle considerazioni svolte, credo che nel seguente caso si sia trattato di una batteriemia da coli nel corso di una endocardite streptococcica.

M. A., impiegato al Mercato del pesce.

Entrato in Ospedale il 3-12-29; deceduto il 20-12-29.

Date le condizioni del p. non è possibile raccogliere direttamente una anamnesi soddisfacente; i seguenti dati vengono forniti dal fratello dell'infermo.

Anni 40, modico bevitore, forte fumatore. Ammogliato, la moglie ha avuto un aborto poi 6 gravidanze a termine, i figli tutti viventi e sani.

Nega lues, a 20 a. blenorragia; guarì in breve tempo della uretrite gonococcica e in seguito non ha mai notato disturbi della minzione.

Parecchi anni or sono ebbe un foruncolo alla coscia d.; del resto null'altro di notevole nella anamnesi remota.

Il 1° novembre 1929 in pieno benessere febbre preceduta da brivido piuttosto intenso; la febbre fu subito molto elevata (39°,5-40°-41°,6 la sera del secondo giorno) e per tre giorni continua debolmente remittente, poi per circa una settimana irregolarmente intermittente. Nella notte sempre sudorazione piuttosto abbondante. Dopo questo periodo febbrile fu completamente apirettico per 4 giorni e potè tornare al lavoro.

All'infuori di una profonda astenia non avvertiva alcun disturbo degno di nota. Il 15 nov. di nuovo febbre elevata, preceduta da brivido irregolarmente remittente, fino al giorno 22. Il 23 dello stesso mese fu di nuovo apirettico e l'apiressia durò 5 giorni.

In questo periodo il p. non avvertiva alcun dolore, l'esame delle urine praticato da un sanitario non fornì alcun dato rilevante, così pure la sieroreazione di Widal riuscì negativa.

Il giorno 28 ebbe ancora un accesso febbrile sempre preceduto da brivido, inoltre conati di vomito, malessere generale.

Il giorno seguente un sanitario praticò l'esame delle urine e sembra sia stato indotto da questo a sospettare un'affezione chirurgica delle vie urinarie, per il che consigliò al p. il ricovero in un ospedale chirurgico (Ospedale della Consolazione). Ivi non fu riscontrata una vera piuria, fu anche praticato un esame radiologico della regione renale e, ritenendosi l'affezione di natura non chirurgica, fu trasferito all'Ospedale di Santo Spirito in Sassia per essere ricoverato in un reparto di Medicina. Nel periodo di degenza all'Ospedale della Consolazione (dal 28-11 al 3-12-29) la febbre è stata continua remittente, con brividi di media intensità seguiti da più notevoli rialzi termici. Nel momento in cui si raccoglie l'anamnesi il p. si lamenta di profonda prostrazione e astenia generale, non accusa dolori in alcun punto. La minzione è stata sempre abbondante e le urine emesse senza alcun disturbo.

Alvo regolare.

E. O. (3-12-29, ore 17). — Condizioni generali gravi; nutrizione mediocre. Sensorio integro. Il p. risponde a fatica e svogliatamente alle domande che gli si rivolgono. Decubito semi-seduto. Modica cianosi. Cute coperta da sudore.

R. 42. Polso radiale 140 molle ritmico. T. 39°,2.

Lingua umida, fortemente impaniata al centro, arrossata ai margini e in punta.

Fauci arrossate, i pilastri posteriori e l'ugola appaiono ricoperti da un sottile strato biancastro fibrinoso.

App. linfogh.: nulla di notevole.

Pupille uguali di media ampiezza, ben reagenti alla luce e alla accomodazione.

Rotulei presenti da ambo i lati.

Torace: regolare ben conformato.

Polmoni: nulla di notevole alla percussione e all'ascoltazione.

Cuore: non deborda a destra. Limite superiore S. al 3° spazio due dita all'esterno della marginale dello sterno. Punta al 5° spazio sull'emiclaveare. Toni un po' oscuri. Azione cardiaca concitata ritmica.

Addome trattabile, ovunque indolente.

Milza in alto al 9° spazio; si palpa appena all'arcata.

Fegato nei limiti.

Primo esame urine: peso specifico 1016. Albumina presente (in quantità non dosabile). Zucchero assente. Bilirubina. Urobilina assenti.

Esame sedimento ottenuto mediante centrifugazione: leucociti in discreto numero generalmente ben conservati. Qualche rara emazia, non cilindri.

Riessunto del decorso clinico e delle ricerche praticate. — Le condizioni generali del p. furono sempre gravi. La febbre fu continua remittente nei primi due giorni di degenza in Ospedale (oscillante tra 39,5 e 38,5), in seguito si presentò a tipo intermittente quotidiana.

Nella notte sempre sudorazione piuttosto abbondante; in genere fu sempre notata dissociazione tra T. e polso (120 pulsazioni al minuto nei periodi di apiressia, 140 con T. a 39°-39°,5).

Il giorno 4-XII-29. Fu praticata la sieroagglutinazione per tifo e paratifici che riuscì negativa.

L'esame del sangue mostra una discreta leucocitosi neutrofila 12.000; globuli rossi 3.800.000; emoglobina (Fleisch) 50; valore globulare 0,59.

Formula leucocitaria: neutrofili 86 %; monociti 8; linfociti 4; eosinofili 1; basofili 1.

Prima emocultura: 34ª giornata di malattia (16 giorni prima del decesso): positiva per il b. coli.

Status (6-12-29). Condizioni generali sempre gravi. Azione cardiaca meno concitata. Si ascolta un lieve rumore sistolico alla punta. Il II tono sulla polmonare appare appena rinforzato. Percussoriamente il cuore appare nei limiti.

7-XII-29, ore 2,30. Il paziente ha una discreta enterorragia.

Viene di nuovo praticata la siero-agglutinazione per tifo e paratifi e melitense; tutte riescono negative.

8-XII. II emocultura (36ª giornata di malattia 14 giorni prima dell'obitus): positiva per il b. coli.

Esame urine: aspetto limpido; colorito leggermente urobilinurico; albumina tracce; zucchero assente; bilirubina assente; urobilina presente; indacano presente.

Esame sedimento: discreto numero di emazie. Qualche leucocito ben conservato.

Il giorno 3-XII: il p. ha una seconda enterorragia.

Le condizioni generali del p. si aggravano sempre più. Profonda prostrazione generale. Ottundimento del sensorio. Polso rad. piccolissimo, filiforme.

12-XII-29. Si notano piccole petecchie sulla cute dell'addome e lieve subittero delle sclere. Le condizioni generali sono leggermente migliorate.

Terza emocultura (40ª giornata di malattia; 10 giorni prima dell'obitus): positiva per il b. coli.

Siero agglutinazione rispetto al coli isolato del sangue; 1:100+++; 1:200++; 1.300+; 1:400 —.

Il giorno 14-12 appare nettamente dolente alla pressione l'ipocondrio d. e in ispecie il punto cistico.

Non si riesce a palpare il margine inf. del fegato.

Esame del sangue: leucociti 16.000.

Esame urine: albumina tracce; zucchero assente.

Pigmenti biliari assenti. Urobilina presente.

Esame sedimento: qualche leucocito. Rarissimi cilindri granulosi.

La sensazione dolorosa all'ipocondrio d. persiste nei giorni successivi, la pressione sul punto cistico provoca una netta contrazione dolorosa al volto ed il malato emette un lamento.

Il giorno 16 si pratica perciò una puntura esplorativa in corrispondenza al punto cistico e un altra un po' più all'esterno e in alto. Entrambi riescono negative.

Le condizioni generali del paziente vanno sempre più aggravandosi; il p. non risponde alle domande che gli si rivolgono.

Nei giorni successivi il sensorio appare obnubilato, persiste febbre irregolarmente intermittente.

La cianosi si accentua.

Obitus il giorno 20-XII-29.

Autopsia (prof. Nazari). — *Cuore*: di volume normale piuttosto flaccido. Non si notano alterazioni a carico del cuore destro.

Nel cuore sinistro tipica endocardite ulcerosa della valvola mitrale. Le valvole aortiche sono normali. Il miocardio non presenta alterazioni.

Nel resto dell'autopsia non si trovano alterazioni degne di nota; l'esame del fegato e delle vie biliari, del rene e delle vie urinarie è negativo.

Vengono praticati degli strisci con materiale prelevato dalle masse trombotiche; in essi si riscontrano in mezzo ad un detrito amorfo e leucociti disfatti, numerosi bacilli Grahm negativi e numerosi cocchi disposti a catena di 4-6-8 elementi ciascuno. Nelle culture allestite dallo stesso materiale si è ottenuto uno streptococco emolitico e uno sviluppo rigoglioso del b. coli.

Riassunto: individui di a. 40 i cui precedenti anamnestici non rivelavano nulla di notevole.

Il 1°-II-29 ammala improvvisamente con febbre elevata preceduta da brivido; la febbre si presenta irregolarmente intermittente per circa un mese.

Ricoverato nell'Ospedale di S. Spirito il 3-12-29 si presenta in gravi condizioni generali, stato settico, modico tumore di milza.

Nei giorni successivi l'esame obiettivo a carico del cuore fa notare lieve rumore sistolico alla punta, secondo tono sulla polmonare appena rinforzato. Nel periodo di degenza in ospedale la febbre si presenta generalmente intermittente quotidiana con elevazioni massime nel pomeriggio e alla sera precedute da brividi.

Il p. non accusa nessun disturbo subiettivo, la minzione sempre regolare e l'esame delle urine più volte praticato non mostra alcun segno di infezione delle vie urinarie. La sierodiagnosi per tifo, paratifi e melitense riesce negativa. Si constata discreta leucocitosi; l'emocultura in 34ª giornata di malattia e a 16 giorni di distanza dall'obitus è positiva per il b. coli; viene praticata altre 2 volte in 36ª e in 40ª giornata di malattia ed è sempre positiva per il coli.

La siero agglutinazione rispetto al coli isolato dal sangue è positiva fino a 1:300.

I giorni 7-9-1929 enterorragie piuttosto abbondanti.

Il 12-12 si notano piccole petecchie sulla cute dell'addome, il 14 netto dolore alla palpazione dell'ipocondrio d. e specie nel punto cistico, leggero subittero delle sclere, nelle urine urobilina. Vengono praticate due punture esplorative nell'ipocondrio d. che riscono negative.

Le condizioni generali si aggravano sempre più fino all'exitus che avviene in 50ª giornata di malattia.

All'autopsia: tipica endocardite ulcerosa della mitrale; negli strisci con materiale prelevato dalle masse trombotiche numerosi cocchi a catena e nelle culture sviluppo di streptococco emolitico.

Fin dal 1° esame il p. apparve un setticemico; la leucocitosi, l'emocultura per tre volte positiva rispetto al coli confermarono il sospetto clinico. Rimaneva da stabilire la sede del focolaio primario d'infezione; esclusa, in base ai caratteri dell'urina, la possibilità di un'infezione delle vie urinarie, si pensò, quando comparvero il dolore nella regione epatica e il lieve subittero, ad una infezione delle vie biliari. Si ammise così l'esistenza di una colecistite e angiocolite suppurative, setticemia da b. coli, probabile endocardite metastatica.

Tutti gli elementi sembravano infatti a favore di tale diagnosi: la febbre intermittente settica suppurativa, la leucocitosi, la dolenzia del fegato e della cistifellea, il lieve subittero, l'emocultura ripetutamente positiva per il b. coli, che come è noto l'agente usuale delle sepsi aventi origine dalle vie urinarie o biliari.

Ma all'autopsia non si riscontrò nulla a carico delle vie biliari; si constatò invece l'esistenza di una endocardite ulcerosa della mitrale.

Si poteva ritenere in accordo con i dati forniti dall'emocultura in vita che dalle vegetazioni endocardiche si sarebbe isolato il b. coli in cultura pura; invece all'esame dello striscio e nelle culture si riscontrò uno streptococco emolitico.

Per quanto riguarda l'interpretazione della melena, del lieve subittero con dolenzia nella regione epatocistica, credo si debbano considerare come manifestazioni settiche. È noto che emorragie dello stomaco e dell'intestino sono frequenti nelle sepsi di qualsiasi natura, a volta nelle sepsi possono aversi anche emorragie letali (Leschke).

L'ittero è anche un fenomeno frequente nelle sepsi e specie in quelle streptococciche in cui si trova spesso urobilinuria anche di alto grado (Leschke). Sono note anche le discussioni sulla patogenesi di questo ittero (parapedesi secondo Minkowski; trombi biliari, rottura dei capillari biliari,

alterazioni degenerative e necrosi delle cellule epatiche secondo Eppinger; v. Eppinger in Krauss e Brugsch).

In conclusione dunque un caso in cui l'emocultura in vita riuscì per 3 volte positiva per il b. coli si rilevò come una endocardite streptococcica.

Da notarsi che l'emocultura positiva per il coli si ottenne fin dai primi giorni d'ingresso in Ospedale e precisamente 16 giorni prima dell'obitus.

Risulta dunque dall'esame di questo caso, conformemente a quanto ho esposto in principio, che non si può affermare l'esistenza di una sepsi da coli solo in base ai dati nell'emocultura in vita.

Il b. coli può comportarsi come un germe di invasione secondaria e impedire, con il suo rigoglioso sviluppo, anche a notevole distanza di tempo dall'exitus, di ottenere in cultura altri germi eventualmente presenti in circolo.

Occorre dunque per porre la diagnosi di sepsi da coli riconoscere l'esistenza di un focolaio settico primario e dimostrare che in questo l'infezione è causata dal b. coli.

Nel nostro caso si sospettò come ho già detto un'infezione delle vie biliari; ma, a conferma di tale sospetto clinico, mancò l'elemento decisivo, che solo sarebbe stato fornito dall'esito positivo dalla puntura esplorativa e dalla dimostrazione nel pus estratto nel b. coli in cultura pura.

Poichè nella letteratura sono riportati casi di endocardite da coli si sospettò tale etiologia anche nel nostro caso, ma l'esame morfologico e culturale rivelò la presenza di uno streptococco emolitico. Ciò mi ha spinto a ricercare se i casi riportati come endocarditi da coli siano tali da non prestarsi a una facile critica e se si possa ritenere in base ad essi che il b. coli è uno degli agenti etiologici della infiammazione endocardica.

Netter e Martha, nel 1886, affermarono per primi l'esistenza di una endocardite vegetante ulcerosa nel corso delle affezioni delle vie biliari e la ritennero dovuta ad un « bacillo corto ».

Nel loro caso in vita era stata posta diagnosi di colica epatica, endocardite infettiva, pleurite d.

All'autopsia fu riscontrata: angiocolite suppurativa, litiasi biliare, endocardite vegetante nella mitrale, embolia dell'arteria bronchiale d., tumore di milza.

Negli ascessolini epatici e nelle vegetazioni endocardiche riscontrarono un bacillo corto che non si colorava con il Grahm, e che gli AA. ritennero provenisse dall'intestino.

Essi non fecero culture di detto bacillo, ma ad ogni modo appare più che probabile che il « bacillo corto » di Netter e Martha sia da identificarsi con il b. di Escherich.

I detti AA. pensano che i germi presenti nei focolai di angiocolite suppurativa siano passati nel sangue e arrivati al livello della valvola mitrale vi si siano fissati e moltiplicati.

Netter e Martha, passando in rassegna la letteratura precedente sull'argomento, riportano casi analoghi a quello da loro osservato in cui fu riscontrata litiasi biliare, angiocolite suppurativa, endocardite ulcerosa; altri in cui si ebbe litiasi biliare ed endocardite, ma non furono dimostrate lesioni

infiammatorie dei dotti biliari; altri infine di carcinomi del fegato o della testa del pancreas con setticemia (?) ed endocardite.

In tutte queste precedenti osservazioni non fu mai praticato l'esame microscopico delle vegetazioni endocardiche e gli AA. ritengono che non è affatto stabilito che nei casi della letteratura da loro citati si deve incolpare sempre uno stesso bacillo.

È però evidente che anche l'osservazione personale di Netter e Martha non può essere oggi considerata come un caso di endocardite da coli; il b. corto da loro descritto si identifica probabilmente con il b. coli, ma poichè oggi sappiamo che questo invade tanto rapidamente tutti gli organi postmortem, non può evidentemente attribuirsi alcun valore al solo reperto di autopsia.

Gilbert e Lion, nel 1888, in un caso di endocardite riscontrarono alla autopsia nelle vegetazioni endocardiche un germe che differiva dal b. coli comune per la sua immobilità, per l'alta virulenza e tossicità dei prodotti solubili per la facilità con la quale realizza negli animali da esperimento endocardite, arterite e sopratutto meningite oppure paraplegia tardiva senza lesioni apprezzabili del sistema nervoso.

Questo germe, come è noto, oggi rientra nel gruppo dei paracolibacilli.

È evidente che a questo caso si possono muovere le stesse critiche che a quello precedente di Netter e Martha; ma, mentre nel caso di questi AA. vi era un focolaio settico rappresentato dalla infezione delle vie biliari (che come è noto è per lo più dovuta al b. coli), nell'osservazione di Gilbert e Lion manca anche l'indicazione della porta d'ingresso e del focolaio primario d'infezione.

Ugualmente criticabile l'osservazione di Rendu (1893) riportata dall'autore come un caso d'infezione colibacillare postpuerperale, endocardite vegetante, embolismo settico della silviana.

Anche in questo caso il b. coli fu isolato *postmortem* in cultura pura dal sangue della vena cava, dal cuore, dalla polpa encefalica rammollita.

L'A. ritiene trattarsi di una primitiva infezione uterina da coli, setticemia generalizzata, metastasi endocardica (*favorita da una pregressa lesione reumatica*).

Vale dunque la stessa obiezione che si è fatta ai casi precedenti; il b. coli è stato isolato solo all'autopsia ed inoltre l'A. stesso parla di una pregressa lesione reumatica dell'endocardio.

Nel caso di Etienne (1894) si trattava di un individuo affetto da endocardite in cui all'*autopsia* (6 *ore dopo la morte*) il b. coli fu isolato in cultura pura dalla valvola mitralica, dal fegato, dalla milza, dai reni.

Anche più criticabile il caso di Durante dello stesso anno. Si trattava di un uomo di 31 anni morto per broncopolmonite. All'autopsia si riscontrò una endocardite e dalle escrescenze valvolari furono coltivati un *diplococco* e un bacillo simile al coli.

Il primo caso con emocultura positiva in vita per il coli è quello di Sittmann e Barlow.

In esso in vita fu posta la diagnosi di « sepsi, restringimento uretrale, cistite, polmonite del lobo inferiore d. ».

Undici ore prima della morte l'emocultura risultò positiva per il coli il quale fu ottenuto in cultura pura anche dalle urine.

All'autopsia, eseguita 9 h. e 15' dopo la morte, si riscontrò: cistite putrida, fetida, pielite, nefrite purulenta parenchimatosa, perinefrite, endocardite verrucosa aortica e mitralica, iperemia di ambedue i lobi polmonari inferiori, gastrite granulosa.

Sull'endocardio gli AA. riscontrarono intorbidamento lattiginoso — sui noduli delle valvole aortiche e sul margine della mitrale — una serie continua di escrescenze grigio-rossastre a forma di « sagenzahn ».

Fu praticato l'esame microscopico solo dei reni; negli ascessi epatici gli AA. riscontrarono dei bacilli non colorabili con il Grahm analoghi per forma al coli b.

Le culture di b. coli furono iniettate a vari conigli sotto cute, nel peritoneo, nella vena dell'orecchio, in vescica.

In questo caso si può sospettare che si sia trattato di una sepsi da coli partita da una infezione delle vie urinarie, ma ne manca la dimostrazione perchè non può attribuirsi alcun valore a una emocultura positiva per il coli a così breve distanza dalla morte (invasione del coli nello stato agonico); d'altra parte non fu praticato un esame microscopico e culturale delle valvole che in questo caso avrebbe avuto una certa importanza (dato che si era ottenuto il coli in culture pure in vita dal sangue e dalle urine).

In conclusione questa osservazione non può parlare a favore dell'esistenza di una endocardite da coli:

1) perchè l'emocultura è stata positiva solo in stato preagonico;

2) perchè non è stato praticato un esame microscopico e culturale dell'endocardio.

Del resto questo lavoro che è stato citato da molti AA. successivi nella casistica della endocardite da coli, da Sittmann e Barlow è stato così intitolato: « Ueber einem befund von b. coli in lebendenblute ».

Anche nella osservazione di Hitschmann e Michel (1896) si tratta di una infezione partita dalle vie urinarie. In un p., dopo dilatazione di restringimento uretrali, si ebbe brivido, febbre, ittero, emorragie multiple, fenomeni endocarditici.

All'autopsia si constatò endocardite ulcerosa sull'aorta e verrucosa sulla bicuspide e tricuspide, embolismi, emorragie intestinali, faringee vescicali e cutanee.

Dall'endocardio ulcerato e dagli infarti venne isolato il b. coli in cultura pura.

Gli AA. ammettono una infezione generalizzata da coli partita dalla ferita dovuta alla dilatazione uretrale; ma ciò non può considerarsi dimostrato, oltre che per la mancanza della emocultura in vita, perchè l'uretra fu esaminata solo microscopicamente e nelle sezioni si trovarono tre specie di batteri tra cui uno *streptococco* e un bacillo che gli AA. considerano come coli.

Il caso di Henschen (1901) si presta a delle ovvie obiezioni.

Si trattava di un uomo morto per endocardite ulcerosa con manifestazioni settiche. Una prima emocultura riuscì positiva per il coli, in succes-

sive emoculture fu isolato un bacillo molto simile al coli, ma immobile, infine uno *streptococco*.

Iniettati in animali da esperimento (topi) il coli e i paracolibacilli si mostrarono dotati di debole virulenza; assai virulenti invece gli streptococchi.

Poichè la malattia iniziò con forte diarrea, Henschen pensa che si sia trattato di una infezione generalizzata da coli partita dall'intestino.

Uno dei casi meglio studiati è quello di Blumenthal e Hamm (1908) che perciò riferisco più estesamente: Donna rachitica con bacino piatto cui nel parto fu praticata pubiotomia, estrazione del feto con il forcipe, asportazione manuale della placenta.

Si forma sulla ferita della pubiotomia un grosso ematoma ed una ferita nella parete vaginale in comunicazione diretta con la ferita ossea. Al terzo giorno del puerperio forte brivido, in seguito febbre intermittente. La malata presenta uno stato settico e febbre intermittente. In 18ª giornata attacco di dispnea con rantoli diffusi su ambedue i polmoni; 2 giorni dopo l'attacco si ripete, all'esame del cuore forte rumore sistolico alla punta. In 33ª giornata un nuovo attacco dispnoico; all'e. o. si constata ottusità su tutto il lobo inferiore d.

In 40ª giornata di malattia, brivido, 2 h. dopo si pratica l'emocultura che riesce positiva per il b. coli; nello stesso giorno questo viene isolato nello sputo raccolto sterilmente e in 45ª giornata si ottiene del sudore in cultura pura. In 53ª giornata la cultura del sangue è sterile, dello sputo positiva per il coli. In 63ª giornata emocultura positiva che mostra circa 100 germi per ogni cc. di sangue.

Sieroagglutinazione positiva fino 1:200. Leucociti 14.000. Exitus improvviso in 68ª giornata; 20 minuti dopo la morte si pratica la puntura del cuore, si estrae solo siero, le culture rimangono sterili:

Autopsia: parametrite siero-purulenta, macerditas uteri, suppurazione nella ferita della pubiotomia, trombosi della vena parametrale sinistra, embolie dei rami polmonari laterali, con infarti emorragici suppurativi dei polmoni, pleurite siero purulenta bilaterale, endocardite acuta tricuspidale.

Post-mortem: dalle valvole tricuspidi viene coltivato il b. coli in cultura pura.

Si tratta evidentemente di una sepsi puerperale tromboflebitica in cui la porta d'ingresso è stata la ferita operatoria della pubiotomia e la ferita vaginale. È noto che i batteri patogeni riscontrati con maggiore frequenza nella sepsi puerperale sono anzitutto gli streptococchi, s. piogene emolitico (nel 44 % nei casi della statistica di Schottmüller) e lo streptococco putrifico anaerobio di Schottmüller (41 %), con minor frequenza (32 %) lo stafilococco aureo o albo.

Ora in questo caso, pur così ampliamente studiato, manca un esame batteriologico e culturale del focolaio settico primario (trombosi della v. parametrale s. parametrite) e della porta d'ingresso (supp. della ferita da pubiotomia).

L'aver ottenuto il b. coli in cultura pura dalle valvole endocardiche post-mortem, come ho già detto altrove, non ha che scarso valore.

In conclusione nel caso di Blumenthal e Hamm si tratta di una sepsi puerperale con metastasi multiple. L'emocultura riuscì positiva in 40ª giornata per il b. coli. Ma per porre la diagnosi di setticemia da coli sarebbe

stato necessario l'indagine batteriologica del focolaio locale di infezione donde è partita l'infezione generalizzata; questa ricerca invece non fu praticata; per ciò credo non si possa escludere la natura più frequente della sepsi puerperale (streptococcica) solo in base alla positività dell'emocultura per il coli, il quale può essersi comportato anche in questo caso come un germe d'invasione secondaria.

Del resto va ricordato che i casi descritti di sepsi puerperale da coli b. hanno caratteristiche diverse; il coli fu riscontrato in qualità di agente patogeno esclusivo in molti casi di aborto settico; in essi la febbre è assai alta 41°-42°, spesso vi è esteso erpete labiale (cui Schottmüller dà molta importanza diagnostica), il secreto vaginale e il pus degli ascessi metastatici hanno un odore tipico, infine nei casi nettamente monoinfettivi (poichè più spesso il coli si riscontra insieme ad altri germi patogeni) la prognosi è buona (v. Schottmüller).

Va notato infine che le localizzazioni endocardiche sono state invece descritte specie nelle sepsi puerperali da streptococco putrifico.

Abrami e Fernet nel 1909 riferirono di un caso di setticemia coli b., endocardite e pericardite, pleurite purulenta, meningite suppurata, emiatrofia consecutiva, guarigione.

Si trattava di un bambino di cinque anni e mezzo che dopo una scarlattina, che volgeva a guarigione, presentò febbre elevata, cefalea, dolori addominali diffusi. Esaminato il 22-6-1906 presentava: T. 39°,6, polso 140, polipnea, pallore del volto, broncopolmonite diffusa e confluente alla base d. *Cuore*: toni sordi, rigidità degli arti, iperestesia cutanea e muscolare, e fotofobia. Il giorno seguente furono ascoltati sfregamenti pericardici, il 23-6 emocultura positiva per il coli che è agglutinato a 1:60. Il 26 giugno si constata una pleurite purulenta, dal pus viene coltivato uno *streptococco*. Vengono praticate 4 punture lombari, nel liquor polinucleosi, presenza di un bacillo Grahm negativo e sviluppo in cultura del coli.

Dal 27 giugno miglioramento che va in seguito accentuandosi fino alla guarigione completa; il liquor ottenuto con un'ultima puntura lombare praticata il 30 giugno è sterile.

È evidente che questo caso è insufficiente per la mancanza di autopsia, inoltre l'esame del pus pleurico ha rivelato la presenza di uno streptococco.

Nel caso di Lipmann (1912) non risulta sia stata praticata l'emocultura e l'A. si fonda esclusivamente sul reperto del coli post-mortem, ad esso dunque possono rivolgersi le stesse obiezioni che ai precedenti della più antica letteratura.

Analoga all'osservazione di Abrami e Fernet è quella di Apert che è la più recente della letteratura (1929) in cui manca il reperto di autopsia.

Riassumendo: I dati della letteratura sulla endocardite da coli sono notevolmente scarsi; infatti ho potuto raccogliere solo 12 osservazioni; in 7 di queste la diagnosi di endocardite da coli è basata solo su reperti batteriologici post-mortali (casi di Netter e Martha, Gilbert e Lion, Rendu, Etienne, Durante, Hitschmann e Michel, Lipmann).

Degli altri 5 casi in uno (Sittmann e Barlow) l'emocultura risultò positiva solo in stato agonico e non fu praticato l'esame microscopico e culturale dell'endocardio; nel caso di Henschen l'emocultura fu dapprima positiva per il coli, una seconda volta per una paracolibacillo, una terza volta

per lo streptococco. Nel caso di Blumenthal e Hamm si trattava di una sepsi puerperale in cui non fu praticato l'esame batteriologico del focolaio primario d'infezione. Nei casi di Abrami e Fernet e di Apert manca l'autopsia.

Da notarsi che il maggior numero delle osservazioni appartengono alla più antica letteratura; man mano che si esamina la letteratura più recente le osservazioni si fanno sempre più scarse.

In conclusione nessuno dei casi citati può fornire la dimostrazione della esistenza di una endocardite da coli.

Infatti per affermare che una endocardite è causata dal coli, quale metastasi nel corso di una sepsi colibacillare è necessario, non solo l'emocultura positiva per il coli in vita, ma anche la dimostrazione del primitivo focolaio di sepsi e della natura colibacillare di questo, infine occorre isolare all'autopsia dalle vegetazioni endocardiche il b. coli in cultura pura; quest'ultimo reperto, da solo insufficiente, acquisterebbe valore se unito agli altri due reperti ottenuti in vita. In base a ciò si comprende che nei casi ricordati non solo l'endocardite non ha avuto come agente etiologico il batterium coli, ma che in molti di essi non si è trattato di vere sepsi coli bacillari; il caso che io ho avuto occasione di osservare dimostra quanta cautela occorre per affermare l'esistenza di una setticemia da coli. Mi sembra sia anche da porsi in rilievo il fatto che nel mio caso il coli fu isolato dal sangue 16 giorni prima della morte; esso dunque può essere presente in circolo, verosimilmente quale germe di invasione secondaria nel corso di una sepsi di altra natura, anche a notevole distanza di tempo dall'obitus.

Credo perciò di poter concludere:

1) La positività dell'emocultura in vita per il b. coli non è sufficiente per affermare l'esistenza di una sepsi da coli. Questo germe infatti nel corso di infezione di altra natura può comportarsi come un germe di invasione secondaria, anche a notevole distanza di tempo dalla morte.

Nel caso che ho riferito si trattava di una endocardite streptococcica e in esso l'emocultura risultò per tre volte positiva per il b. coli; la prima volta 16 giorni prima dell'obitus.

2) I casi della letteratura di endocardite da coli bacillo sono scarsi e tutti si prestano a critiche di vario genere per il che, non può fino ad oggi ammettersi l'esistenza di una endocardite da coli.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce un caso in cui all'autopsia si riscontrò una endocardite streptococcica e nessun altro focolaio di sepsi, in vita l'emocultura fu più volte per il b. coli. Il coli può dunque comportarsi come un germe di invasione secondaria nel corso di infezioni di altra natura, anche a notevole distanza di tempo dalla morte (nel caso riferito 16 giorni prima dell'obitus).

Da un esame critico della letteratura sulle sepsi da coli risulta che in molti casi si è trattato non di setticemia ma di batteriemia da questo germe. L'A. fa rilevare quanta cautela occorra per porre la diagnosi di setticemia da b. coli.

Esamina infine i casi della letteratura di endocardite da coli e mostra che tutti si prestano a critiche di varie genere per cui non può fino ad oggi ammettersi l'esistenza di una endocardite da coli.

BIBLIOGRAFIA.

1) ACHARD et GRENET. Trib. Medic., a. XXXIX, n. 119.
2) ABRAMI et FERNET. Journ. de Méd. Int., 1909, n. 35, pag. 346.
3) APERT. Monde Médic., a. XXXIX, n. 119, dicembre 1929.
4) BLUMENTHAL u. HAMM. Mitteilungen aus dem Grenzgebit. Mediz. u. Chir., 1908, vol. XVII, p. 642.
5) BRIAN. Deutsche Arch. f. Klin. Med., 1912, vol. CVI, p. 379.
6) DE BESSÉ HERARD. Presse Méd., 1910, p. 380.
7) DURANTE. Cit. da THOREL
8) EPPINGER. In: KRAUS BRUGSCH. Spez. Path. und Ther., 1926.
9) ETIENNE. Comp. Rend. Soc. Biol., 1894, p. 44.
10) FEJES. Deutsche Med. Wochens., 1910, p. 1606.
11) FELTY A. N. and KEFER C. S. Journ. of the Amer. Med. Assoc., Bd. 82, 1924.
12) FERRIO. *Diagnosi delle malattie interne*, vol. 1, pag. 806-807. Un. Tip. Ed. Torinese, 1906.
13) GILBERT. In: GILBERT et THOINOT. *Nouveau traité de Méd. et Thér.*
14) GILBERT et LION. Sémaine Méd., 1888, n 143.
15) GILBERT et LION. Bull. de la Soc. de Biol. Méd., 1888.
16) HANOT. Bull. et Mém. de la Soc Méd. des Hôp., 4 maggio 1894, p. 261.
17) HENSCHEN. Vertschritte Mediz., 1901, n. 16.
18) HITSCHMANN u. MICHEL. Wien. Klin. Woch., 30 aprile 1896.
19) HOLTZMANN. Cit. da FELTY e KAEFER.
20) JACOB. Deutsche Arch. f. Klin. Med., 1909, Bd. 97, pag. 303-346.
21) LENHARTZ. In: NOTNAGEL. Spez. Path. u. Ther., Bd. III, Theil. II, p. 301 e seguito.
22) LESCKE. In: KRAUS BRUGSCH. Spez. Path. und Therap., 1923.
23) LIPMANN. Deutsche Med., 1912, n. 30.
24) MARQUIS. Annales de Gynec. et d'obstetrique, aprile 1918.
25) MUSSER. Cit. da FELTY e KAEFER.
26) MC PERSON and LOSCE. Ibid.
27) NETTER et MARTHA. Arch. de physiol. norm. et path., anno XVIII, 1886, III Série, t. VIII, pag. 6, 23.
28) POPE. Cit. da FELTY a. KAEFER.
29) RENDU. Bull. Médic., n. 71, 1893.
30) ROLLESTON. Britisch. Med. Journ., p. 1186, 1911.
31) RUFFINI. Arch. pat. e Clinica Med., vol. IX, f. III, febbraio 1930.
32) SITTMANN u. BARLOW. Arch. f. Klin. Med., 1894.
33) SCHOTTMÜLLÆR e BINGOLD. *Le malattie settiche.* In: MOHR e STHAELIN, vol. I, p. II, pag. 793, 953. Ediz. Ital. Editrice Libr. Milanese, 1927.
34) THOREL. *Path. des Kreislaufsorgane.* In: LUBARSCH u. OSTERTAG, 1903, IX, p. 726.
35) VAQUEZ. *Le malattie di cuore.* Ed. It. Tip. Ed. Tor., 1922, p. 252.
36) VINCENT. C. R. Soc. de Biologie, 1918, p. 1241.
37) KAUFMANN. *Trattato di Anat. pat. spec.* Ediz. Ital. Vallardi, Milano, 1915, vol. 1, p. 27.
38) WIDAL LEMIÈRRE. Gaz. des Hôpitaux, 19 luglio 1894.
39) WIDAL LEMIÈRRE-RODIN. Cit. da FELTY and KAEFER.
40) WIDAL LEMIÈRRE. *La colibacillose.* In: ROGER-WIDAL-TEISSIER. *Nouveau Traité de Méd.*, fasc. III, p. 233-265. Paris, Masson, 1921.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DEGLI OSPEDALI DI ROMA
diretto dal prof. ALESSIO NAZARI, prosettore e medico primario

Sopra un caso di tubercolosi della milza a grossi nodi caseosi.

Prof. dott. PAOLO MARICONDA.

La notevole rarità del reperto mi induce a pubblicare un caso di tubercolosi della milza a grossi nodi caseosi, che mi sembra si presti ad alcune considerazioni su questa speciale forma morbosa intorno alla quale è ancora scarsa l'esperienza e non concorde il giudizio dei varî autori che si sono occupati dell'argomento.

T. G., dell'età di 94 anni, contadino, ammogliato ebbe quattro figli morti in età diverse per malattie non precisate, modico bevitore e fumatore, nega lues e malattie veneree. Dall'età di 15 anni in seguito ad uno spavento cominciò a soffrire di tremore degli arti superiori minimo nel riposo e che si accentua nei movimenti. A 74 anni circa ebbe una malattia febbrile di natura non precisabile, durata circa 20 giorni. Da qualche anno avverte debolezza degli arti inferiori e minzione frequente.

All'ingresso nell'Ospedale di Santo Spirito, avvenuto il 12 ottobre 1930, non rivelava alcunchè di anormale all'esame obiettivo, all'infuori della nutrizione generale notevolmente scaduta. L'analisi delle urine dava una lievissima albuminuria senza nulla di anormale nel sedimento. L'infermo presentava febbre nelle ore pomeridiane che arrivava ad un massimo di 38,6 coi segni di un catarro bronchiale. La febbre andò gradatamente diminuendo fino a scomparire del tutto verso la fine d'ottobre. Trasferito nel reparto cronici il 18 novembre vi moriva il giorno 20 dello stesso mese con segni di debolezza cardiaca. Negli ultimi tempi l'infermo aveva presentato ritenzione d'urina, per cui doveva essere siringato.

L'autopsia ha dato il seguente risultato: marasma senile, aorta senile con lievissima arteriosclerosi degenerativa, lieve arteriosclerosi diffusa e cerebrale. Atrofia bruna del cuore, Bronchite catarrale cronica. Enfisema polmonare senile. Nello spessore della parte media del lobo superiore del polmone destro piccolo focolaio caseo-fibroso antracotico antico. Atrofia senile del fegato e dei reni. Notevole dilatazione con modica ipertrofia della vescica e con lieve ipertrofia della prostata. La milza di forma alquanto globosa a superficie liscia e con un leggero ispessimento diffuso della capsula fibrosa più accentuato in due zone limitate, una in corrispondenza del polo superiore, l'altra del polo inferiore dell'organo misurava cm. 9,5 nel suo diametro longitudinale, cm. 6 nel suo diametro trasverso, aveva un peso di gr. 250. Sulla superficie della sezione longitudinale dell'organo (vedi fotografia) il cui parenchima appariva macroscopicamente normale, presentando solo piccoli focolai d'aspetto emorragico, apparivano cinque grossi nodi di grandezza variabile, tra quella di una nocciola e quella d'una grossa noce di figura rotondeggiante con contorni leggermente ondulati, in alcuni quasi a rosetta, di colorito giallognolo ed aspetto caseoso con piccole cavità di rammollimento nelle parti centrali, in alcuni dei nodi confluenti tra loro a formare cavità maggiori e ripiene tutte di un contenuto purisimile d'aspetto cremoso di colorito bianco-giallastro pallido. Tutti i nodi si trovavano nello spessore dell'organo e uno di essi determinava sporgenza cupoliforme appiattita in corrispondenza della medietà della convessità dell'organo presentando una variegatura di parti giallastre e di parti del colorito della milza che traspariva attraverso la capsula fibrosa.

All'esame microscopico le sezioni dei nodi della milza si presentavano costituite completamente da tessuti in necrosi caseosa completa, con focolai di rammollimento centrali contenenti un fine detrito granuloso. Soltanto alla periferia di essi si riscontrava un sottile alone di tessuto granulomatoso specifico tubercolare colle caratteristiche cellule giganti di Langhans in discreto numero. Questo tessuto granulomatoso si conti-

nuava senza limiti netti col parenchima splenico circostante che presentava un modico ispessimento delle trabecole, atrofia dei follicoli Malpighiani, notevole iperemia e piccole zone di infiltrazione emorragica in prossimità della periferia dei nodi. Nelle parti del parenchima splenico più lontane dai nodi, questo presentava egualmente un modico

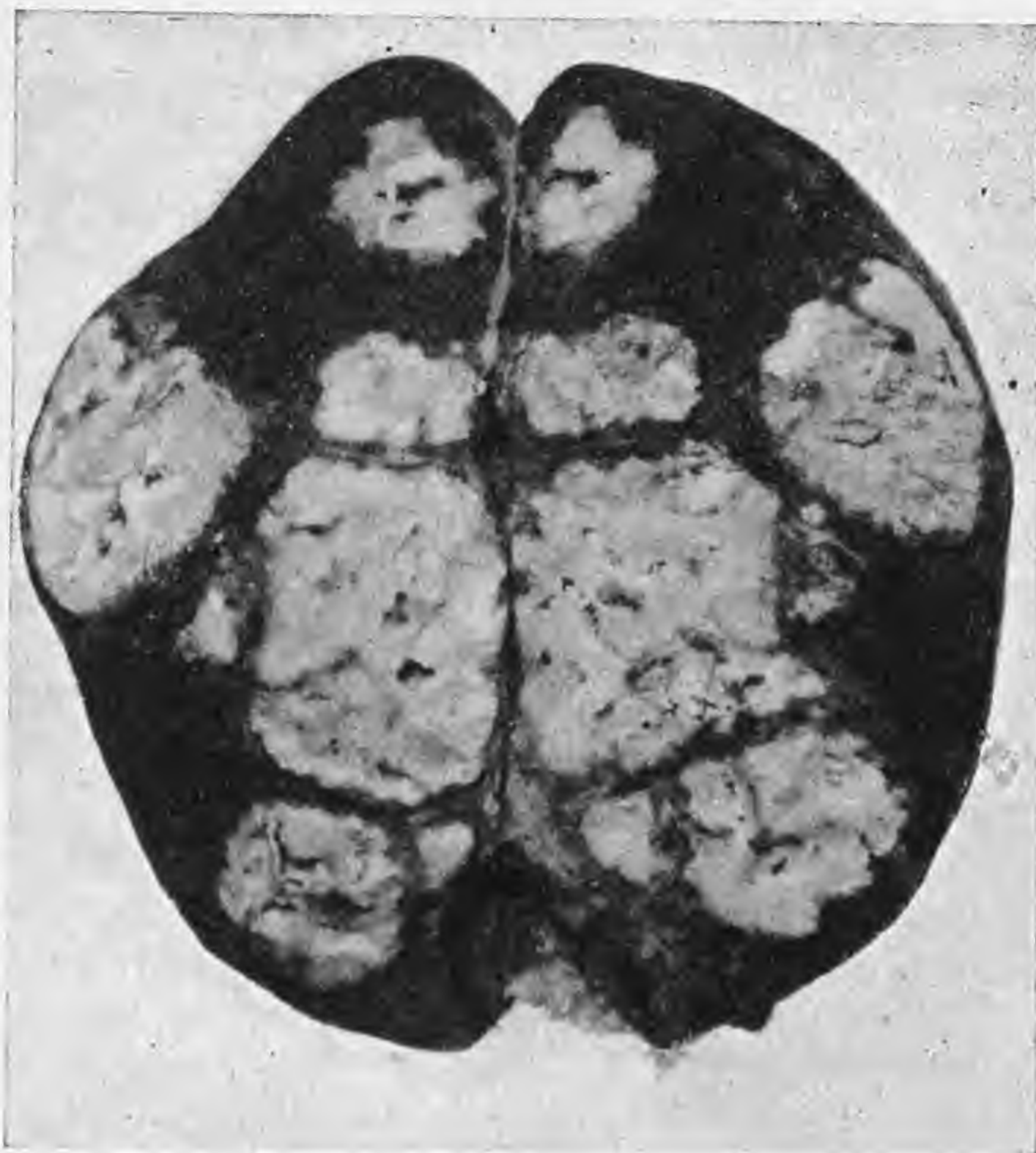



FIG. 1.

ispessimento delle trabecole e una notevole iperemia della polpa mentre i follicoli Malpighiani non apparivano atrofici come in vicinanza dei nodi, ma normali o con un discreto grado di iperplasia. La ricerca dei bacilli di Koch nei preparati a fresco dei nodi caseosi e nelle sezioni ha dato risultato negativo. Non furono praticate le iniezioni sperimentali nelle cavie.

Kaufmann nell'ultima edizione tedesca del 1931 parlando della tubercolosi della milza dice che essa è quasi sempre secondaria e molto frequente; e distingue una forma a piccoli nodi con decorso acuto o subacuto e una forma a grossi nodi con decorso cronico.

La tubercolosi miliare acuta della milza è un fenomeno parziale abbastanza costante di una tubercolosi generalizzata, ematogena disseminata. Nella tubercolosi subacuta e cronica della milza si formano grossi nodi caseosi nell'organo, che non presenta nel resto alterazioni essenziali, ma è per lo più solo modicamente ingrandito. Questi nodi consistono in conglomerati rotondeggianti di tubercoli e possono essere di grandezza variabile da quella di una lenticchia a quella di una ciliegia, aventi spesso alla periferia noduli giovani e sporgenti come tumori e facendo sporgere la superficie dell'organo (forma a grossi nodi); oppure divengono più grossi fino alla grandezza di un grosso fagiuolo, talora a forma quasi di cuneo disseminati di bacilli e nei quali si produce la caseificazione.

Per la fluidificazione centrale dei nodi, che talora hanno forma di rosetta si possono produrre cavità (caverne) con pareti caseose. Talora i tubercoli possono superare in volume il parenchima della milza. L'autore ha avuto occasione d'osservare una tubercolosi della milza a grossi nodi, che appariva del tutto uguale alla milza porfido della linfogranulomatosi. La tubercolosi

cronica si trova più spesso nei bambini scrofolosi nei quali, per lo più si trovano tubercoli più grossi, però l'autore vide nodi grossi come una castagna in una tisica di 51 anni (1906, Basilea) con ulceri intestinali e tubercoli nel fegato della grandezza di una ciliegia. Infine in una donna di 53 anni (1911, Gottiga) la milza pesava 465 grammi e dalla polpa molle-rossoscura sporgevano nodi che arrivavano fino alla grandezza di una ciliegia alquanto consistenti di colorito rosso-grigio con infossamenti caseosi; analoghi nodi si trovano nel fegato, con tubercolosi delle glandole toraciche, e con cicatrice polmonare apicale.

La tubercolosi primaria della milza è molto rara, alcuni dei casi descritti non sono senza obiezioni (Pertik, Bayer, Banti).

Sono stati descritti dei casi con notevole splenomegalia con grossi tubercoli caseosi; altri, come il caso di Askanazy, con tubercoli miliarici, altri, come i casi di Carbone e Auchè, che presentavano un intenso aumento di tessuto connettivo, distruzione dei follicoli, necrosi e tubercoli. In questi due ultimi casi vi era anche una cirrosi epatica che Carbone mette in parallelo con la malattia di Banti.

Il caso di Auchè fu osservato in un malato che da 8 anni aveva un tumore splenico con ascite, la milza presentava al microscopio una sclerosi intensa con atrofia generale dei follicoli, varie zone di necrosi totale, chiazze di infiltrazione emorragica e qualche nodulo tubercolare.

Il Bayer descrisse casi di tubercolosi della milza primitiva con zone di nodi caseosi e zone di necrosi biancastre, irregolari asciutte, quasi lardacee, che al taglio avevano un aspetto simile al caso ricordato da Sotti, il quale ha descritto nella milza l'aspetto simile al linfosarcoma con partecipazione del fegato, il quale presentava cirrosi a tipo monoloculare.

Aschoff dubita molto dei casi primitivi della milza, anzi nega la tubercolosi primitiva di quest'organo sia mai esistita.

Dalla esposizione riassuntiva di Kaufmann risulta la notevole rarità del reperto della tubercolosi a grossi nodi della milza. La descrizione anatomopatologica dei casi da lui osservati e di quelli degli altri AA. da lui riferiti corrisponde esattamente a quella del mio caso. In questo è particolarmente degno di nota la tardissima età del paziente nel quale la forma isolata di tubercolosi a grossi nodi caseosi della milza si è svolta in modo subdolo e ha rappresentato un reperto accidentale d'autopsia. Se questa fosse stata eseguita in modo meno completo e con minore attenzione avrebbe potuto facilmente sfuggire il piccolissimo focolaio caseo-fibroso antico del polmone, che assieme alla milza erano i due soli organi colpiti, e considerare quindi la tubercolosi della milza come primitiva. Questo giustifica le riserve di Kaufmann nell'accettarne la esistenza e anche la decisa negazione di Aschoff.

RIASSUNTO.

L'A. ha descritto un caso raro di tubercolosi della milza a grossi nodi in un vecchio di 94 anni in cui oltre alla lesione della milza esisteva solo un piccolissimo focolaio caseofibroso del lobo superiore del polmone destro.

BIBLIOGRAFIA.

Kaufmann. *Trattato di Anatomia patologica.* Edizione Tedesca.
Foà. *Trattato di Anatomia patologica.* Tipogr. Editr. Torinese.
Aschoff. Ibid.

RIVISTA SINTETICA

Ultravirus tubercolare ed apparato linfo-ghiandolare.

Dott. A. Cusumano (Palermo).

La questione dell'ultravirus tubercolare, già abbozzata dal Fontés nel 1909 e rimasta per alcuni anni in trascuranza quasi assoluta, abbandonata come parve sull'inizio dallo stesso suo autore, dopo che nuove e più ampie ricerche ne hanno stabilita la fondatezza, è balzata in primo piano sconvolgendo alcune delle nozioni che sembravano oramai pacificamente acquisite sull'etiologia e sullo stato di immunità della tubercolosi.

La sua grande importanza non solo di ordine scientifico e clinico, ma anche nei riguardi sociali giustifica le ansiose e ripetute ricerche, malgrado che di fronte alla positiva convinzione di alcuni, fra i quali il Calmette, stiano le conclusioni di altri tendenti a negare al bacillo di Kock, oltre che le modificazioni morfologiche di Mircoli-Müch, altri stati e specialmente quelli invisibili.

Oramai può dirsi che le ragioni addotte da coloro che negano l'ultravirus, specialmente quelle basate sulla possibilità di un errore di tecnica, hanno perduto giorno per giorno di importanza, perchè si è visto che, inoculando nelle cavie dei prodotti filtrati, si determina una forma anatomica di lesioni così caratterizzata: assenza di lesioni specifiche, ipertrofia delle linfoglandole con comparsa di rari elementi bacillari e granulari acido e non acido resistenti, decorso non evolutivo ma regressivo e, fatto notevolissimo, trasmissibilità dell'infezione mediante lo stesso tessuto gangliare e ricomparsa della tubercolosi sotto la sua forma tipica nei passaggi successivi.

Questa forma atipica studiata recentemente dal Calmette e da Valtis è stata indicata col nome di tipo Calmette-Valtis. Or è da osservare in primo luogo che essa (sia chiamata *atipica*, o *latente*), non è un fatto nuovo, tanto meno può considerarsi come soltanto un prodotto caratteristico dell'ultravirus. Già da tempo un buon numero di patologi (Loomis, Spengler, Terrile, Pizzini, Kälble. Harbitz), avevano segnalato il fatto che non di rado al tavolo anatomico, in cadaveri umani del tutto esenti di lesioni tubercolari si possono trovare ghiandole linfatiche (specialmente le tracheo-bronchiali) in apparenza sane, o solo alquanto ingrossate, ma contenenti bacilli di Kock e capaci d'infettare le cavie.

Una serie di ricerche sperimentali (Manfredi, Frisco, Perez) (1) eseguite tra il 1887 ed il 1903 nell'Istituto d'Igiene di Palermo sul modo di comportarsi del sistema ganglionare linfatico rispetto ai germi patogeni in genere, al b. tubercolare in ispecie, dimostrarono che, partendo da colture di media virulenza e inoculando quantità dosate di germi per le vie linfatiche (inoculazione nella camera anteriore dell'occhio, penetrazione per contatto attraverso la mucosa vaginale e la cute) si arriva a determinare nella cavia una micro-infezione senza lesione primaria, a tipo non tubercoligeno, non evolutivo, la quale si svolge esclusivamente e si esaurisce nel sistema linfo-ghiandolare.

Tutti i caratteri di una simile infezione latente, quali furono allora descritti, si identificano completamente con quelli oggi rilevati per la tubercolosi atipica da ultravirus, e ciò anche in quanto riguarda il reperto dei rari bacilli, che tendono a trasformarsi in granuli e in forma non acido-resistenti fino a scomparire poi completamente.

A queste ricerche seguirono ben presto ampie conferme con i lavori di Bartel ed altri, eseguiti sotto la direzione del Weichselbaum, il quale ebbe a definire come *stadio linfoide* questa forma criptogenetica dell'infezione tubercolare, che si può riscontrare anche nell'uomo. Più recentemente ancora, nell'Istituto Roberto Koch di Berlino, J. Koch e W. Baumgarten ribadivano tale concetto dimostrando come, mediante infezioni paucibacillari provocate per semplice contatto attraverso la mucosa orale o congiuntivale, con

---

(1) *I gangli linfatici nella difesa dell'organismo contro la tubercolosi.* Atti della R. Acc. Med. di Palermo, 1901; Ztrbl. f. Bakteriologie, 1902.

colture anche molto virulenti, sia possibile produrre nelle cavie un'infezione limitata alle linfoghiandole cervicali, anch'essa esente di lesione primaria, e caratterizzata soltanto da un modico grado di iperplasia linfocitaria e dalla presenza di scarsi bacilli di Koch: tale infezione rappresenta in alcuni casi il primo stadio di una tubercolosi che si diffonderà poi per via linfo-ematogena a tutto l'organismo, ma può in altri casi arrestarsi al primo stadio suddetto e risolversi in guarigione. D'altra parte è stata pure in questi ultimi tempi segnalata la possibilità che infezioni *inapparenti* delle ghiandole linfatiche, o comunque limitate a queste e non evolutive, si verificano nelle cavie in seguito ad inoculazione di coltura di ceppi bacillari che abbiano subìto in laboratorio un alto grado di attenuazione spontanea (Ilvento e Maggiora), oppure con prodotti patologici provenienti da forme extrapolmonari e pure molto attenuate di tubercolosi umana (Paiseau, Oumansky).

Malgrado che tali ricerche del Manfredi siano state eseguite e pubblicate nel 1901-1902, nella letteratura, compresa quella italiana, sono spesso sconosciute, e sono dell'anno in corso due comunicazioni di Boquet e Valtis (2) sull'infezione tubercolare della cavia in cui si attribuisce a Martenstein (3) la priorità dell'osservazione sulla facile penetrazione nelle vie linfatiche dei bacilli inoculati per la via dermica ed in cui si affermano come personali alcune delle nozioni già cennate.

Comunque, è importante il fatto — che scaturisce da tutto ciò — che si possono avere gli stessi tipi anche al di fuori dell'ultravirus, e ciò per tipiche forme bacillari (micro infezioni per le vie linfatiche, infezioni con ceppi attenuati) e pertanto la dimostrazione dell'esistenza dell'ultravirus tubercolare non può farsi risiedere unicamente sulla particolare forma d'infezione latente che si ottiene nella cavia con l'inoculazione dei filtrati.

L'argomento è stato adesso ampiamente studiato nell'Istituto d'Igiene e di Anatomia patologica dell'Università di Palermo in solidale collaborazione fra i proff. Manfredi e Soli che personalmente e sotto la loro diretta guida hanno rispettivamente condotto le ricerche.

Il Manfredi è partito dal concetto che bisogna perfezionare quanto più è possibile la tecnica della filtrazione onde conferire ai risultati delle esperienze quel grado di precisione e di costanza, che si è ancora lungi dall'avere raggiunto.

In questo senso ha apportato al metodo in vigore, due innovazioni di un certo rilievo:

1) L'aggiunta alle colture ordinarie del bacillo di Koch, di una sostanza che valga a favorirne l'evoluzione verso le forme atipiche non acidoresistenti e granulari, nel presupposto che in corrispondenza di queste fasi sia più facile a verificarsi l'eventuale produzione di elementi filtrabili; 2) il sistema di una filtrazione duplice, anzichè unica, che consiste nel far passare il materiale prima attraverso un filtro di porcellana, e poi attraverso un filtro a membrana colloidale, potendo quest'ultima filtrazione aver luogo nel corpo stesso dell'animale in esperimento.

La prima condizione fu realizzata con l'impiego della *saponina — Saponinum depuratum di Merck* — già da altri ricercatori sperimentata, non a proposito della filtrabilità del virus tubercolare, ma come un buon mezzo per rivelarne il chiaro polimorfismo (Dostal, Küss, Kirchner, ed altri), e nei loro esperimenti, adoperando brodo glicerinato con saponina 1 %, notarono: sviluppo rigoglioso così al primo innesto come nei trapianti successivi, con formazione di una patina meno spessa di quella che si ottiene nel brodo glicerinato semplice, ma più facilmente emulsionabile; comparsa di numerosi granuli colorabili con lo Ziehl o col Gram, sia nello interno dei bacilli, che isolati o ammassati al di fuori di questi, mentre le forme bacillari in parte mostravano di avere perduto l'acidoresistenza, e in parte la conservazione anche dopo una lunga serie di trapianti (fino al 35°), quanto alla virulenza, questa non mostrò di subire in tali colture alcuna sensibile attenuazione rispetto al ceppo originario.

L'emulsione della patina in soluzione fisiologica di NaCl veniva ripetutamente centrifugata e lavata, prima di procedere alla filtrazione, fino a scomparsa di ogni traccia di saponina nel liquido.

(2) C. R., 1931, n. 2, 4.

(3) Klin. Woch., 1929, t. 8, pag. 159.

La saponina, essendo, come è noto, una sostanza capace di abbassare la tensione superficiale del mezzo ambiente rispetto alla guaina di adipocera che incapsula il b. tubercolare, è presumibile che offra a questo una più facile possibilità di svolgere a pieno il suo ciclo evolutivo, fino a raggiungere l'ultimo stadio rappresentato dagli elementi filtrabili.

Le colture alla saponina hanno dato, nei saggi di filtrazione, una proporzione di risultati positivi (tubercolosi atipica linfoghiandolare), quasi del 100 per cento, mentre il ceppo di partenza, coltivato nei substrati all'uovo e nei terreni glicerinati ordinari, non dava, nelle stesse condizioni, che risultati costantemente negativi. Analogamente a questa diversità di risultati notata nelle prove colturali, si è comportato pure il saggio dei diversi materiali patologici ricavati direttamente dall'uomo: le ricerche in proposito, limitate di numero ma estese invece nell'ampiezza data ad ogni singolo esperimento, hanno avuto esito positivo soltanto nel caso di forme morbose a scarso contenuto di bacilli caratteristici, e che in ogni modo si allontanano dal quadro delle lesioni tubercolari tipiche (pleurite, meningite).

La seconda innovazione introdotta dal Manfredi si riferisce alle modalità della filtrazione, che è il punto della tecnica ritenuto finora il più vulnerabile. Come primo filtro venivano adoperate le consuete candele di porcellana porosa tipo Chamberland L2 e L3, applicando tutti i requisiti ed i saggi di controlli, dei quali in questi ultimi tempi, ad occasione appunto della filtrabilità del virus tubercolare, si è fatta una rassegna critica quanto mai rigorosa.

Il filtrato veniva quindi diviso in due parti. Una parte si inoculava direttamente sotto cute o nel peritoneo delle cavie, in quantità non eccedenti ordinariamente 2-3 cc., l'altra, in quantità presso a poco eguale era introdotta in sacchetti di collodion, allestiti secondo la tecnica nota (Sanarelli) e questi si portavano nel cavo peritoneale di altre cavie, allo scopo di far subire al materiale una seconda filtrazione attraverso la membrana colloidale del sacchetto. Non v'ha dubbio che in questo modo il rigore della tecnica era sottoposto ad una prova ben severa. Orbene, è risultato che gli animali portatori dei sacchetti, salvo scarti accidentali, hanno subito quasi sempre la stessa sorte degli animali trattati col semplice filtrato delle candele, ossia hanno presentato eguali effetti patogeni solo allorquando il materiale filtrante proveniva da colture alla saponina o da essudati tubercolari delle pleure o delle meningi. Il che, mentre autorizza ad escludere quasi completamente ogni sospetto circa la reale efficienza della filtrazione, dimostra pure che le forme filtrabili ottenute — essendo capaci di attraversare i pori finissimi dell'ultrafiltro colloidale — hanno il valore di un vero ultravirus.

Negativi sono finora riusciti i tentativi da loro fatti per coltivare questo ultravirus nei mezzi artificiali.

Per quanto riguarda gli effetti patogeni nella cavia, da questi esperimenti risulta che la forma d'infezione atipica linfoghiandolare, non evolutiva, con esito in guarigione, fu quasi la regola: rari gli scarti dovuti a fenomeni tossici o a qualche caso d'infezione tipica generalizzata.

L'apparizione di bacilli acidoresistenti nel parenchima gangliare dopo i primi giorni dall'inoculazione, fu molto scarsa sì da rintracciarne soltanto qualcuno isolato o qualche gruppetto, e talvolta nessuno; ma la prova di trasmissibilità ha dimostrato che anche in questi casi il ganglio è dotato di potere infettante.

Dopo due o tre mesi in media le forme bacillari scompaiono, e cessa pure di regola lo stato d'infettività del tessuto: ciò che potrebbe spiegare i risultati negativi ottenuti da molti autori, i quali hanno fatto le loro osservazioni sacrificando le cavie a distanza di tre e più mesi dalla data dell'inoculazione.

Riguardo alla trasmissibilità, nella gran maggioranza di questi esperimenti è risultato che già al 2° passaggio, più raramente al 3°, il virus proveniente dalla filtrazione ripigliava i suoi caratteri ordinari, dando luogo alla forma di tubercolosi diffusa viscerale propria della cavia. In ciò questi risultati divergono forse alquanto da quelli degli autori francesi, per i quali il ripristino della virulenza avverrebbe più ordinariamente dopo il 3° o 4° passaggio, ma tale differenza non ha che un'importanza affatto secondaria e può dipendere dalla qualità e provenienza dei ceppi bacillari adoperati (nei lavori di Calmette e della sua scuola si accenna quasi sempre ad un antico ceppo d'origine bovina).

*
* *

Le superiori ricerche sono state integrate dalle osservazioni eseguite dal Soli dal punto di vista anatomo-patologico. Già egli nel 1928, usando nella cavia germi attenuati, anche in grande quantità, vide insorgere una forma di tubercolosi benigna interessante l'apparato linfatico specialmente quello pulmonare, senza lesioni macroscopiche evidenti nei vari organi e con un tipo costante di alterazione istologica che si può ritenere fondamentale.

In tutti i casi si osservò una tubercolosi a lento decorso che non condusse quasi mai spontaneamente a morte gli animali, che in gran parte furono sacrificati. Il peso controllato dimostrò nei vari animali usati disparate oscillazioni, qualche volta in aumento, qualche volta in diminuzione.

All'autopsia in tutti i casi si potè osservare un'assoluta integrità macroscopica dei vari visceri con frequente iperplasia delle linfoglandule specialmente tracheobronchiali e meno spesso mesenteriche.

Ma quello che mise in evidenza dati di speciale interesse fu l'esame istologico che fece rilevare come, mentre nei vari organi non si poteva notare alcuna lesione degna di particolare rilievo, nel polmone (e in quantità molto minore nel fegato) esisteva un'alterazione caratteristica e costante che costituiva il fondamento del reperto microscopico. Si notò cioè intorno ai vasi, in maniera speciale ai vasi venosi, un notevole sviluppo di infiltrati mononucleari che avevano coi vasi rapporti topografici svariati.

Alcuni si disponevano attorno al vaso come un mantello avvolgendo tutta la parete fortemente infiltrata: altri si sviluppavano nelle immediate vicinanze del vaso come noduli che ricordavano tubercoli linfoidi. Istologicamente gli elementi cellulari costituenti questi infiltrati apparvero in piccola parte linfociti e in massima parte elementi sulla cui origine il Soli non si è ancora pronunziato con assoluta certezza. Nelle glandole linfatiche non fu possibile mettere in evidenza alcuna alterazione microscopica.

Dalle ricerche su esposte risultò che accanto alla comune granulia che si osserva negli animali di esperimento come esito dell'iniezione di bacilli tubercolari virulenti, tubercolosi evolutiva, che i francesi amano chiamare a « tipo Villemin » si può ottenere, usando ceppi poco virulenti, una tubercolosi che il Soli chiama « non evolutiva » caratterizzata macroscopicamente da ipertrofia delle linfoghiandole e istologicamente dagli infiltrati perivasali, specialmente perivenosi, nel polmone e in minore quantità anche nel fegato senza che sia possibile osservare alcun'altra alterazione e tanto meno tipici tubercoli.

Un'altra serie di ricerche eseguite dal dott. Guercio, sotto la personale direzione del Soli, furono condotte allo scopo di vedere gli intimi rapporti esistenti tra polmone e infezione tubercolare; se ciò si può mettere in evidenza una vera affinità del bacillo di Koch per il tessuto polmonare indipendentemente della via d'ingresso del germe (pneumotropismo).

Confermata con una serie di ricerche introduttive la reale esistenza del suddetto pneumotropismo del virus tubercolare: con degli esperimenti su cavie e conigli in cui con germi attenuati introdotte per varie vie (poichè una iniezione leggera meglio può far risaltare un'eventuale affinità) si poterono ottenere quasi esclusivamente lesioni polmonari, e si volle vedere anche quale parte del tessuto polmonare reagisce più spiccatamente all'infezione tubercolare.

Le ricerche condotte accuratamente dimostrarono una vera reazione dell'apparato linfatico manifestantesi con infiltrazione perivasale nella cavia e con ipertrofia dei follicoli adenoidei peri- e para-bronchiali nel coniglio, mentre il resto del tessuto polmonare si mostrava pressochè indenne

Anche in questi animali in cui pure si usarono dei ceppi attenuati, si ottenne una forma di malattia tubercolare che per il decorso asintomatico e per il reperto microscopico può benissimo rientrare nel tipo « tubercolosi non evolutiva ».

L'ultima parte delle ricerche eseguita dalla dott.ssa Robles, sempre sotto la personale direzione del Soli, è stata praticata inoculando direttamente l'ultravirus in numerose cavie (in cui la parte tecnica della filtrazione è stata svolta come è stato detto precedentemente nell'Istituto di Igiene di Palermo, personalmente dal prof. Manfredi in collaborazione col prof. Parrino).

La malattia decorse, come è stato già detto, con quel carattere di benignità e cronicità osservato negli animali trattati con bacilli attenuati. Gli animali furono in gran parte sacrificati e macroscopicamente non mostrarono alcuna traccia di lesione viscerale; si notò solo, come nei casi precedenti, una ipertrofia glandulare a carico delle ghiandole tracheo-bronchiali e qualche volta anche delle mesenteriche. Anche il peso controllato ripetutamente non fece notare alcun dato caratteristico. Anche qui tutte le note insomma della « forma non evolutiva ».

Microscopicamente, la lesione dominante fu rappresentata dai caratteristici infiltrati a mantello, perivasali e specie perivenose nel polmone, infiltrati precedentemente descritti nelle forme attenuate di malattia.

Una serie di controlli furono trattati con materiale diverso, (germi svariati, tubercolina ed altre sostanze tossiche, proteine eterogenee, ecc.), per collaudare una eventuale specificità di questi infiltrati. È da dire subito che di specificità non si può parlare in quanto, in molte delle condizioni sperimentali su notate, s'ebbero ad osservare gli infiltrati, ma ben sparuti ed esigui innanzi al reperto costantemente spiccatissimo ottenuto con l'ultravirus. Quindi il carattere fondamentale di questa reazione linfatica all'ultravirus sarebbe l'imponenza di essa a dimostrazione della squisita sensibilità dell'apparato linfaticò della cavia all'infezione tubercolare con prodotti filtrati.

Caratteristica è poi la benignità con cui questa malattia ghiandolare decorre e la sua notevole tendenza a guarirsi, come appare dal fatto che in qualche animale sacrificato dopo un periodo di tempo relativamente lungo si osserva una notevole regressione degli infiltrati; ora se è questa la lesione fondamentale che la tubercolosi attenuata, sia o non filtrata, determina, è chiaro che una sua regressione cospicua indicherebbe una tendenza alla involuzione ed alla guarigione.

*
* *

Se si sintetizza adesso la somma di tutte queste importanti ricerche che negli ultimi tempi sono state eseguite e di quelle del Manfredi e del Soli si può dire:

1) che vi è una tubercolosi atipica che sperimentalmente può essere prodotta o con carica piccolissima di bacilli virulenti introdotti per via linfatica o con culture di ceppi bacillari stabilmente attenuati oppure con elementi filtrabili (ultravirus);

2) che la fine lesione anatomica che sta a substratum della malattia tubercolare che si ottiene è costituita da una reazione dell'apparato linfatico o meglio del sistema istiocitario, manifestantesi nella cavia con tipici infiltrati a mantello o nodulari perivenosi; mentre nel coniglio, nel quale animale il sistema linfatico del polmone si avvicina per certi aspetti a quello dell'uomo, gli infiltrati sono anche peribronchiali. La malattia tubercolare prodotta dall'ultravirus rientra così nella forma che il Soli chiama non evolutiva, caratterizzata dalla benignità e forse anche dalla tendenza alla guarigione.

Non può sfuggire l'importanza delle nozioni che così vengono acquisite. Una prima ripercussione possono averla sulla concezione attuale della trasmissione ereditaria della tubercolosi in quanto il filtro placentare potrebbe non essere una barriera sufficiente alle forme ultrafiltrabili. Un'altra ripercussione l'ha sul problema della prima infezione nell'uomo, infezione spesse volte così caratteristicamente benigna e che ha sede eminentemente linfatica. Il preponderante linfotropismo del virus tubercolare compreso anche ed in special modo quello dell'ultravirus spiega la localizzazione del processo nel bambino e la facilità o per lo meno la grande frequenza con cui esso supera l'infezione in virtù dello sviluppo nell'infanzia del sistema linfoglandolare.

Il complesso primario di Rantke, il focolaio sottopleurico primario di Küss dimostrano chiaramente come le vie che segue il virus penetrato per gli organi respiratori siano appunto le linfatiche e come il processo di arresto avvenga in esso: nel primo caso nelle ghiandole ilari corrispondenti al focolaio iniziale; nel secondo nel ricco sistema linfoghiandolare subpleurico, attraverso cui viene trascinato. È ancor da ricordare l'antica osservazione del comportamento nella scrofolosi dove non si hanno localizzazioni polmonari o queste decorrono lente e benigne.

Ma riguardando l'apparato linfoglandolare, più che la sua estensione, bisogna tener presente il suo grado di maturità e quindi di sviluppo funzionale in rapporto alle attività reticolo-endoteliali. Così nella prima infanzia è da ritenere che l'infezione decorra grave non soltanto per la mancanza di uno stato d'immunità acquisita (focolaio presente di

lieve grado, secondo recenti dottrine) ma probabilmente anche perchè l'apparato linfatico non ha raggiunto il grado necessario di attività biologica che, acquistata nel tempo, permette che l'infezione più tardiva venga più facilmente superata.

Le recenti ricerche pongono intanto nei suoi veri termini il problema degli elementi che concorrono a rendere benigna o a far superare l'infezione: da una parte la carica od il tipo del virus, dall'altra la potenza reattiva e quindi difensiva dell'apparato linfoglandolare.

Ma anche che si tratti di forma benigna (per la lievissima carica dei bacilli virulenti o per la loro attenuazione o perchè ha agito l'ultravirus) non è escluso che possa avvenire nell'uomo quello che si vede nell'esperimento, che cioè il tessuto gangliare così infettato possa dar luogo a trasmissione con ricomparsa della tubercolosi nella sua forma tipica.

In patologia umana i casi sono da ritenersi comuni, quando un trauma (e nella guerra l'esperimento ne fu largo) un'infezione sopraggiunta (ed è da ricordare specialmente il morbillo nei bambini e l'influenza negli adulti) una lesione delle vie respiratorie, inficiando l'integrità o la potenza difensiva dell'apparato linfoglandolare permettono il risveglio dell'infezione che si tramuta in vera malattia locale.

Non si può dunque fare astrazione dello stato dello apparato linfoghiandolare dell'individuo e appunto, più che alla sua estensione, al suo potere attivo appaiono legate le varietà del decorso e la possibilità delle forme diverse nei diversi individui. Ciò costituisce l'individualità, nel caso in ispecie, di fronte alla infezione tubercolare e non si comprende come ancora da molti autori si voglia negare ogni importanza al fattore costituzione quale stato di predisposizione alla malattia. Il fatto che nel 98 % degli uomini esistono focolai tubercolari spenti o chiusi nel sistema linfoghiandolare sta appunto a dimostrare che questo, invaso dal processo, ha potuto fronteggiare o superare l'infezione; come la scrofolosi, che modifica così profondamente i dati costituzionali linfatici dell'individuo, ne muta lo stato di resistenza di fronte alla tubercolosi. Parlando quindi di costituzione nel caso presente non bisogna intenderla come il complesso morfologico scheletrico-muscolare del soggetto ma quale uno stato speciale in cui, almeno in massima parte, entra lo sviluppo e lo stato funzionale dell'apparato linfoghiandolare. Per Pende le costituzioni in cui il bacillo tubercolare trova maggiore facilità di sviluppo sarebbero caratterizzate sia dalla microsplacnia di Viola con deficiente sviluppo del tronco sopratutto dell'apparato digerente e dell'apparato circolatorio con eccesso di sviluppo relativo o assoluto degli arti, sia dall'abito megalosplancnico ma con sufficiente sviluppo del sangue e del sistema arterioso e predominio di sviluppo degli apparati linfatici, i quali presentano verosimilmente strutture ed attitudini funzionali immature simili a quelle dell'età infantile. Ciò dimostra in fondo che, malgrado gli sforzi a volerle inclūdere in limiti rigidi, una costruzione morfologicamente ben definita non è possibile stabilirla di fronte alla tubercolosi, ciò che dà ragione al La Franca quando afferma che la complessità dei fattori ereditari ed acquisiti che entrano a determinare i tipi costituzionali ne ostacola la classificazione clinica che, oltre ad avere le manchevolezze di tutte le classificazioni, appare, sotto certi aspetti, anche impossibile. Poichè la costituzione, infatti, risulta di attitudini funzionali e reattive delle quali dispone l'individuo nell'esplicazione delle attività organiche e di fronte alle cause esterne che derivano e sono modificabili da fattori numerosi e diversi, è naturale che ogni costituzione sia quella che nel tempo e nelle vicende della vita del soggetto diventa. Nei riguardi dell'infezione tubercolare ora appare fondamentalmente legata in principal modo allo stato dell'apparato linfoglandolare quale risultato di elementi ereditari ed acquisiti che possono essere modificati da cause morbose diverse che hanno il valore di interferenze occasionali.

Palermo, febbraio 1931 - A. IX.

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. Ascoli †, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXVIII | Roma, 1° Novembre 1931 - IX | Num. 11

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI †
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO
Direttore: prof. LUIGI ZOIA.

La valutazione quantitativa della resistenza globulare in vitro nei limiti della massa sanguigna individuale.

Sul vario contegno della resistenza nell'Ittero emolitico costituzionale.

E. GREPPI e R. SCOTTI DOUGLAS.

In una serie di ricerche sistematiche svolte dalla nostra scuola sulla resistenza dei globuli rossi all'emolisi in vitro, e testè pubblicate (*Pathologica*, 1930, *Clinica Medica Italiana*, 1931, ed *Archivio di Patologia e Clinica Medica*, 1931) noi abbiamo messo in luce alcuni particolari rapporti fra la resistenza stessa e le altre proprietà fisiche degli eritrociti (forma e volume), inoltre alcuni speciali comportamenti offerti dalla patologia umana. Il fatto più nuovo e più notevole, in confronto con le cognizioni correnti comuni, ci è sembrato essere la osservazione abbastanza frequente di *un aumento della resistenza globulare massima associato ad impiccolimento dei globuli*, osservazione empiricamente promossa dallo studio di alcune sindromi emolitiche primitive contrassegnate per l'appunto da questo anomalo comportamento.

Se oggi noi ritorniamo sull'argomento, non è per portare nuovi contributi di ricerche nè di casistica, ma piuttosto per insistere sul significato di insieme che spetta al contegno della resistenza globulare fra le caratteristiche obiettivamente riconoscibili dei globuli circolanti. In questo campo, pur noto ormai da varii decenni ed in Italia illustrato dalle classiche ricer-

che di Viola e collaboratori, bisogna riconoscere che un po' per i limiti delle tecniche seguite, un po' anche per l'abituale improprietà della terminologia, le nozioni correnti si sono come cristallizzate su una base insufficiente ed unilaterale.

Nel concetto e nel linguaggio comune, si parla infatti di « resistenza globulare » normale e patologica, quasi si trattasse di una proprietà unica e comune dei globuli circolanti ed unicamente variabile in più ed in meno, come aumento o come diminuzione a seconda dei casi e delle sindromi. Nel campo della patologia umana la « fragilità globulare », cioè la diminuzione di resistenza corrispondente in realtà a spostamento della resistenza minima, rappresentava sinora l'unica modificazione importante, che riguarda la semeiotica ematologica dell'ittero emolitico costituzionale nella sua forma tipica e classica. Quest'ultimo fatto è però vero solo in senso grossolano sintomatico, senza rapporto stretto di patogenesi con la sindrome emolitica: è ormai chiaro d'altronde che, anche in senso così ristretto, la fragilità globulare non può oggi meritare tutto il valore clinicamente assegnatole, quando si pensi alla casistica non più eccezionale delle sindromi emolitiche contrassegnate da un contegno opposto secondo l'accenno già fatto più sopra.

Ma, anche in tesi generale, è evidente che la terminologia in sè stessa ha il torto di isolare il contegno dei globuli rispetto all'emolisi in vitro dalle altre proprietà dei globuli stessi come cellule a propria struttura fisica, nonchè dai rapporti con la massa dei globuli circolanti come insieme di cellule a diversa e variabile vitalità.

Qualunque sia il metodo di ricerca, è noto che l'emolisi in vitro si verifica in una serie progressiva di soluzioni ipotoniche e fra i due estremi dell'emolisi iniziale o resistenza minima (R_3), corrispondente alla provetta in cui si osserva il primo segno di diffusione del pigmento nel liquido sovrastante al fondo dei globuli, e della emolisi totale o resistenza massima (R_1) pari alla provetta in cui non resta alcun residuo del sedimento di globuli. Dall'uno all'altro estremo aumenta progressivamente l'aliquota di globuli che subisce l'emolisi per effetto della crescente ipotonia del mezzo: in altri termini, la massa globulare contenuta nel campione di sangue si dimostra costituita di globuli di diversa resistenza gli uni dagli altri, essendo sempre contemporaneamente presenti per un dato sangue globuli variamente sensibili fra i due estremi o — in condizioni patologiche — anche al di là di questi estremi in vario senso ed in vario grado.

Non si tratta dunque di una proprietà unica ed uguale per tutti i globuli, variabile caso per caso in un senso unico e solidale, ma di una condizione diversa da globulo a globulo, o meglio da gruppo a gruppo di globuli, che interessa perciò l'insieme della massa circolante di cellule rivelandone la varia sensibilità all'emolisi in vitro, e che nei suoi mutamenti potrebbe volta a volta rivelare: *a*) una diversa proporzione dei globuli a seconda della loro resistenza, con eventuale predominio di cellule più resistenti o meno; *b*) uno spostamento solidale o *divergente* dei valori estremi.

È merito del Viola l'avere posto in chiaro, or sono circa vent'anni, il significato dell'emolisi in vitro nei confronti della massa gobulare, illustrando il contegno delle resistenze in un medesimo sangue in un dato momento e la effettiva esistenza di spostamenti contemporanei in senso divergente: per esempio, la diminuzione della resistenza minima e l'aumento della resistenza massima in condizioni sperimentali (veleni emolitici varii). Passando dalle ricerche in vitro alle esperienze in vivo (cani e conigli) con i medesimi veleni emolitici, il Viola aveva già chiaramente riconosciuto i rapporti esistenti fra le modificazioni della resistenza e i fenomeni distruttivi e rigenerativi contemporaneamente svolgentisi in seno alla massa dei globuli durante un dato periodo sperimentale: lo spostamento oltre i limiti della resistenza minima (diminuzione della resistenza minima) indica presenza di cellule offese dall'agente emolitico, quello della resistenza massima (aumento della resistenza) indica invece presenza di un maggior numero di cellule dotate del massimo grado di integrità. Queste ultime, secondo l'Autore, sarebbero cellule giovani, non ancora offese dall'agente emodistruttivo o semplicemente dal ciclo spontaneo di vita e di logoramento proprio del globulo.

Secondo l'espressione dell'Autore, il contegno della resistenza in vitro, considerato nel suo insieme nei casi di contemporaneo spostamento dei valori estremi, varrebbe dunque ad esprimere, almeno come indice se non come misura del fenomeno, l'esistenza di

contemporanee azioni di catatonismo e di anatonismo nella massa dei globuli circolanti, corrispondenti alle fasi opposte della crasi sanguigna variamente stimolate da condizioni morbose.

A quel tempo, sull'unica base obbiettiva del comune metodo per lo studio dell'emolisi nella serie delle soluzioni ipotoniche, non era possibile passare da questo primo concetto ad una valutazione diretta di misura dei mutamenti interessanti i globuli rossi; impossibile d'altronde sarebbe stato arrivare ad un risultato quantitativo per l'insieme della massa globulare, non conoscendosi allora alcun mezzo di indagine sul volume del sangue circolante all'infuori dei pochi e sporadici tentativi col metodo del CO. Oggi però il progresso delle tecniche e delle nozioni in questo campo dell'ematologia si è fatto assai notevole, così da raggiungere con buona approssimazione e con facile attuabilità sia l'uno che l'altro degli obbiettivi accennati e cioè: da una parte la interpretazione quantitativa delle resistenze in base al numero dei globuli progressivamente colpiti dall'emolisi, dall'altra parte la determinazione volumetrica del sangue circolante distinto nei suoi due componenti globuli e plasma.

Lo scopo di questa nota consiste precisamente nell'offrire *una visione quantitativa della massa globulare considerata sotto l'aspetto della diversa e variabile resistenza delle cellule all'emolisi in vitro*, e ciò sulla base di esempi tolti direttamente dalla patologia umana. Più precisamente noi ci proponiamo di riunire per il medesimo caso i valori della resistenza determinati mediante il conteggio dei globuli (metodo di Simmel) ed il volume totale di sangue e globuli determinato indirettamente nel medesimo individuo con il metodo del Rosso Congo: ne risulterà in forma nuova, certo lontana dall'esattezza numerica ma tuttavia pienamente giustificata dall'esperienza attuale su questi metodi di indagine, un giudizio in certo modo quantitativo sulla crasi sanguigna, che a noi pare meritare interesse e suggerire qualche applicazione riguardante specialmente il decorso in curva di crisi ematologiche di carattere distruttivo o rigenerativo o simultaneo nei due sensi. Così, per esempio, gli episodi di emolisi spontanea o provocata, l'effetto delle grandi emorragie, gli stati opposti di anemia e di poliglobulia, le riprese emopoietiche consecutive ad emorragie gravi, a malattie infettive; in una parola tutti i fenomeni emodistruttivi ed emorigenerativi capaci di profondo risentimento sulla crasi sanguigna e non solo come risultato bruto quantitativo, cioè come variazione dei valori relativi ed assoluti d'emometria in un dato momento, ma anche per mutamento direttamente svolgentisi nella intima composizione della massa sanguigna quale risulta essere in quel momento o periodo.

Per motivo di chiarezza premettiamo qui alcuni accenni sui metodi di indagine e sul loro significato, sopratutto sul metodo di Simmel che all'infuori delle recenti sistematiche ricerche eseguite nella nostra scuola (Scotti-Douglas) sembra essere rimasto poco conosciuto e quasi mai attuato.

Rimandando alle memorie speciali per i dettagli di tecnica e di applicazione, facciamo qui notare come il metodo di Simmel, consistendo semplicemente nel conteggio dei globuli rossi in una serie progressiva di soluzioni ipotoniche, ha il vantaggio di mettere in evidenza il frazionamento quantitativo della massa globulare rispetto all'emolisi in vitro. Come liquido di diluizione si usa una soluzione salina a composizione complessa, rispondente ad un dipresso nella sua pressione osmotica al plasma del sangue; con essa si preparano diluizioni progressive contenenti 0,7-0,6-0,5-0,4-0,3-0,2 di soluzione salina su uno di acqua distillata. Per la pratica attuazione del metodo occorrono sette pipette delle solite che si usano per i conteggi dei corpuscoli rossi, e si adopera come

liquido di diluizione ciascuna delle soluzioni saline suddette. Partendo da un valore di 5.000.000 di globuli nella soluzione isotonica, si hanno i seguenti valori:

1,0	5.000.000
0,7	4.870.000.
0,6	4.680.000.
0,5	3.500 000.
0,4	510.000.
0,3	25.000.
0,2	nessuno.

Nella tabella che riproduciamo qui sotto sono riuniti i valori percentuali di emolisi parziale e totale, nonchè dei globuli rossi rimasti:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	5.—	—	—	100
0,7	4.87	2.6 %	—	97.4 %
0,6	4.68	3.8	6.4 %	93.6
0,5	3.50	21.6	28	72.—
0,4	0.51	61.8	89.8	10,2
0,3	0.025	9.7	99.5	0.5
0,2	—	0.5	100	—

Per ciò che riguarda il secondo tema di ricerca — la massa totale di sangue e di globuli — ricordiamo soltanto che esso rientra nella questione attualmente assai nota e diffusa della determinazione volumetrica del sangue dedotta dal volume di plasma, dinettamente determinato in base alla diluizione di un colore iniettato, e dalla composizione percentuale del sangue in plasma ed in globuli, quale si legge sopra un campione di sangue venoso centrifugato in provetta graduata.

La sostanza usata nella nostra scuola è il Rosso Congo, e per la tecnica rimandiamo alle pubblicazioni di Greppi e collaboratori (vedi la recente nota di Parino). Per ciò che si riferisce invece al valore del metodo, sopratutto nei riguardi della massa globulare, rimandiamo più particolarmente a Greppi e Parino nella loro recente discussione sulle esperienze con l'adrenalina (*Fisiologia e Medicina*, Roma 1931): qui ci limitiamo a ricordare che varie cause d'errore, dovute a caratteristiche intrinseche della composizione del sangue (differenze distrettuali, réservoirs globulari, ecc.), limitano a priori il valore del metodo quanto a volume totale di globuli in confronto con la determinazione diretta della massa plasmatica, che però ciononostante in condizioni rigorose di tecnica e di esperimento, e guardando al dato statico più che ai suoi mutamenti sotto stimoli diversi, anche la massa globulare totale è determinabile con buona approssimazione. Per il nostro scopo il metodo è più che sufficiente, permettendoci di ottenere una figura di insieme se non esatta, certo già di per sè espressiva ed aderente alla crasi sanguigna individuale.

In sostanza noi non facciamo altro che applicare al valore di massa sanguigna assoluta, già trovato per il singolo caso, le cifre di globuli rossi ottenute col metodo di Simmel nella serie di soluzioni ipotoniche fra i due estremi dell'emolisi iniziale e dell'emolisi totale (Resistenza minima e massima, R_3 e R_4): i valori percentuali dedotti dai conteggi secondo il criterio proposto da Scotti Douglas, vengono riportati sulla massa dei globuli la quale può es-

sere perciò considerata nel suo insieme secondo la proporzione assoluta delle cellule più o meno resistenti.

Per dare maggior rilievo alla fisionomia della crasi sanguigna così concepita, dobbiamo naturalmente scegliere casi patologici in ciascuno dei due sensi studiati, cioè casi caratterizzati contemporaneamente da modificazioni *in toto* della massa globulare e da modificazioni dei valori della resistenza. Noi ci proponiamo in modo particolare di presentare qui alcuni esempi di sindromi emolitiche contrassegnate caso per caso da un contegno assai diverso e talora opposto della resistenza, chiaro essendo in tutti lo stato di anemia totale od assoluta come risultante quantitativa del quadro morboso.

In questo modo noi ritorniamo per altra via ad un tema già da noi più volte toccato — l'ittero emolitico senza fragilità globulare o addirittura con aumento della resistenza massima — ritenendo non inutile insistere sopra questo argomento per l'interesse di conoscenza e di pratica diagnostica che ad esso spetta, a parte ogni tentativo più profondo, e per ora assai difficile, di interpretazione.

Prima di passare ai casi patologici, diamo un esempio di *crasi sanguigna normale per massa globulare e resistenza*. Potremo combinarlo teoricamente prendendo le cifre normali per i due valori, ma preferiamo ricorrere all'esperienza nostra direttamente compiuta per un dato individuo in esame. Per esprimere quantitativamente in modo semplice la distribuzione della massa dei globuli a seconda della resistenza, riuniamo in 3 gruppi le percentuali del metodo di Simmel riportate alla massa globulare e cioè distinguiamo: globuli minimo-resistenti (si distruggono nelle soluz. 1-0,6 compresa) — medio-resistenti (fino a 0,4 compr.) — massimo-resistenti (fino a 0,2).

CASO I. — C. Ernesto (dispepsia senza lesione organica).
Peso Kg. 61.
Hb. 90; G. R. 5.680.000; V. G. 0,79.
Globuli % 34,90. Ind. vol. 0,87.
Massa sanguigna totale cc. 4516 (7,4 %), di cui: globuli cc. 1576 (2,6 %); plasma cc. 2940 (4,8 %), (% rispetto al peso corporeo).
Resistenza:
1) Metodo di Viola 0,48/0,36 (= Emol. iniz. o R_3 — Emol. totale o R_1).
2) Metodo di Simmel (1):

Soluzioni	Numero dei Gl. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei Gl. R. rimasti
1,0	5.68	—	—	100
0,7	5.50	3.17 (2,6)	--	÷6.83 (97.4)
0,6	5.25	4.58 (3,8)	7.75 (6.4)	92.25 (93 6)
0,5	3.85	26,00 (21.61)	33.75 (28)	66 28 (72)
0,4	0 50	57.47 (61.8)	91.22 (89.8)	8.78 (10.2)
0,3	0.04	8.08 (9.7)	99.30 (99.5)	0.7 (0.5)
0,2	—	0.7 (0.5)	100	—

(1) Nelle parentisi sono riportati i valori medi normali secondo la tabella precedente.

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 7,75 % ossia cc. 122 di globuli (essendo la massa globulare pari a cm. 1576).
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 83,47 % ossia cc. 1315 di globuli.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 8,78 % ossia cc. 138 di globuli.

CASO II. — M. Ugo. (Poliglobulia in completa remissione).
Peso Kg. 60,3.
Hb. 109. G. R. 4.800.000. V. G. 1,1.
Globuli % 38,8. Ind. vol. 0,87.
Massa totale cc. 4900 (8,1 %), di cui: globuli cc. 1900 (3,1 %); plasma cc. 3000 (5 %).
Resistenza: metodo di Viola 0,50-0,36; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	4.80	—	—	100
0,7	4.70	2.09 (2.6)	—	97.91 (97.4)
0,6	4.40	6.15 (3.8)	8 34 (6.4)	91.66 (93.6)
0,5	3.50	18.75 (21.6)	27.09 (28)	72.91 (72)
0,4	0.51	62 28 (61 8)	89.38 (89.8)	10.62 (10.2)
0,3	0.36	9.87 (9.7)	99.25 (99.5)	0.75 (0.5)
0,2	—	0.75 (0.5)	100	—

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 8,34 % ossia cc. 159 di globuli minimo-resistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 81,04 % ossia cc. 1540 di globuli medio-resistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 10,62 % ossia cc. 202 di globuli massimo-resistenti.

Ecco ora, come primo esempio di discrasia sanguigna con speciali caratteri quantitativi, un caso di *Poliglobulia essenziale tipo Vaquez*:

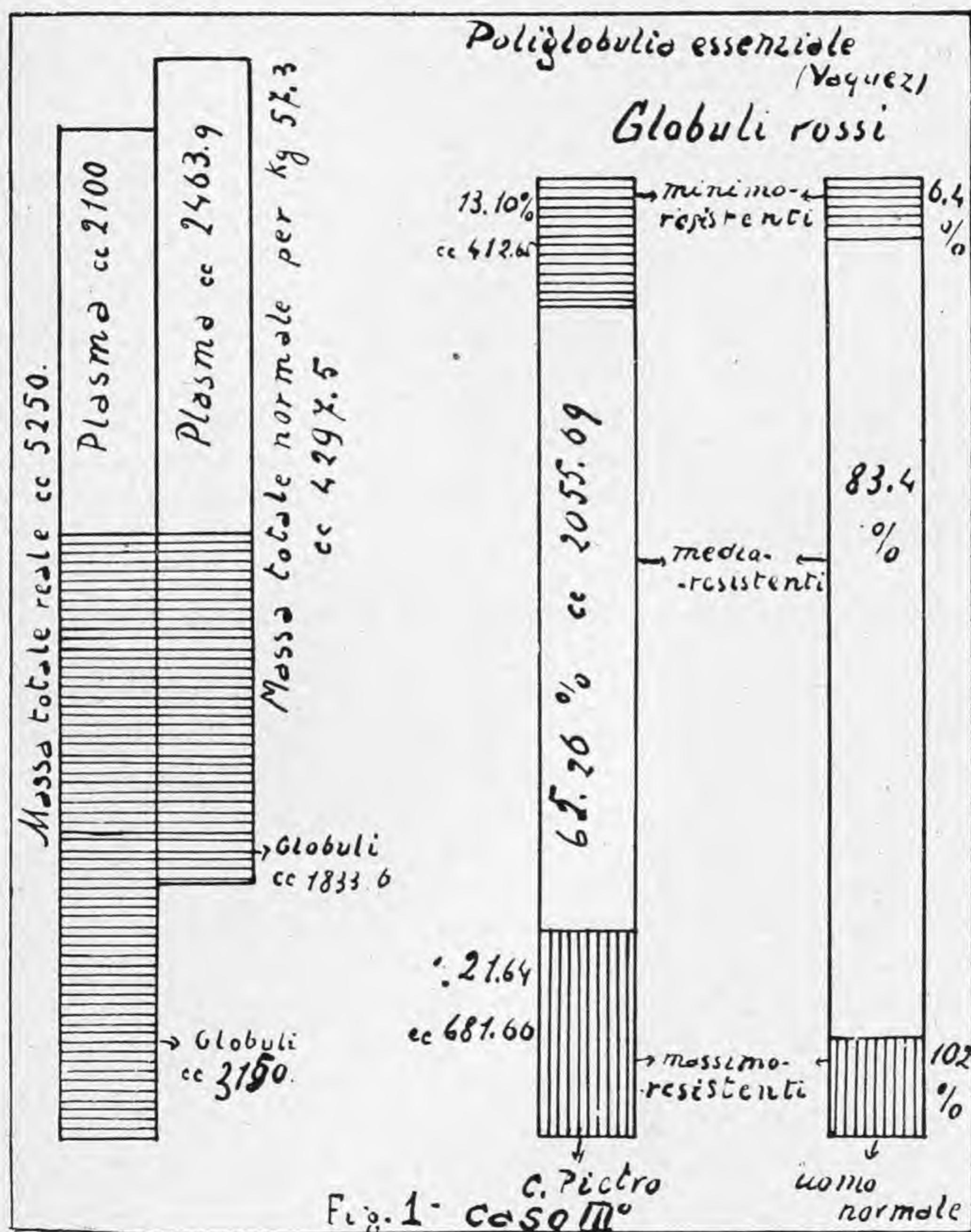
CASO III. — C. Pietro, anni 48.
Peso Kg. 57,3.
Hb. 150. G. R. 8.900.000. V. G. 0,83.
Globuli % 60. Ind. vol. 0,73.
Massa totale cc. 5250 (9,1 %), di cui globuli cc. 3150 (5,5 %); plasma cc. 2100 (3,6 %).
(La massa totale normale per lo stesso peso di Kg. 57,3 sarebbe: cc. 4297 (7,5 %), di cui: globuli cc. 1833 (3,2 %), plasma cc. 2464 (4,3 %).
Resistenza: metodo di Viola 0,48-0,26. Metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	8.90	—	—	100
0,7	8.72	2.05 (2 6)	—	97,95 (97.4)
0,6	7.735	11.05 (3 8)	13 10 (6.4)	86 90 (93.6)
0,5	5.022	19.14 (21.6)	32.34 (28)	67.76 (72)
0,4	1.923	46.12 (61 8)	78.36 (89 8)	21.64 (10.2)
0,3	0.522	15.95 (9.7)	94.31 (99.5)	5.69 (9.5)
0,2	—	5.69 (0.5)	100	—

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 13,10 % ossia cc. 412 di globuli minimo-resistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 65,26 % ossia cc. 2056 di globuli medio-resistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 21,64 % ossia cc. 682 di globuli massimo-resistenti.

Se il soggetto avesse avuto una crasi sanguigna normale si sarebbero dovuti trovare i seguenti valori (su 1833 cc. di globuli):

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 6,4 % ossia cc. 117 di globuli.
Emolisi 0,6 e 0,4: 83,40 % ossia cc. 1528 di globuli.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 10,2 ossia cc. 188 di globuli.

Per meglio porre in evidenza il modo proprio di costituzione della crasi sanguigna in questi casi patologici, noi metteremo alcuni di essi in confronto non solo con i valori fisiologici medi, ma anche con un individuo normale equivalente in peso al soggetto in esame. Ecco per es. il caso III ora riferito:

Spiegazione della fig. 1 (vale anche per le figure 2-3-4). — Abbiamo posto l'una di fianco all'altra le due masse sanguigne totali, distinte nei due loro componenti plasma e globuli: la prima è quella propria dell'individuo in esame, la seconda è quella che egli dovrebbe avere allo stato normale. — Le altre due colonnine rappresentano le due masse globulari suddette, ad una scala più grande: in esse distinguiamo i globuli minimo-resistenti (tra 1,0 e 0,6), i globuli medio-resistenti (tra 0,6 e 0,4) ed i globuli massimo-resistenti (tra 0,4 e 0,2): la 1ª colonna si riferisce al soggetto morboso, la seconda rappresenta la distribuzione globulare per l'individuo normale equivalente.

La figura esprime chiaramente *il significato quantitativo e funzionale* che spetta alla massa globulare di un morbo di Vaquez in confronto con l'individuo normale equivalente: intendiamo qui per significato funzionale rispetto ai globuli il contegno della resistenza, senza entrare nei varii quesiti che la malattia offre come complessa discrasia sanguigna. Il contegno della resistenza appare di già chiaro dai valori del metodo di Simmel riferiti in percentuali secondo Scotti Douglas, dove si riconosce un aumento fino ad oltre il doppio dei globuli resistenti all'emolisi nella soluzione 0,4, e fino al decuplo per quelli ancora resistenti nella bassa concentrazione di 0,3. Ma ecco che il calcolo, riportato sulla massa globulare totale, dimostra in forma nuova e forse inaspettata il valore quantitativo assoluto di questo fatto: si vede quanto sia notevole la massa dei globuli a forte resistenza, che facevano parte del sangue circolante al momento della ricerca.

Collegato con l'indice volumetrico basso e con il diametro medio pure basso (micron 7,70) questo fatto, così come si verifica spontaneamente in vivo, può agevolmente corrispondere, secondo il nostro parere già svolto altrove (*Pathologica* 1930, *Clinica Medica Italiana* 1931) a *presenza in circolo di maggior numero di cellule giovani* o comunque non rapidamente intaccate nelle loro proprietà fisiche dall'usura funzionale. Nella fisionomia di insieme del morbo di Vaquex si viene dunque anche per questa via — in sostanziale accordo con le idee attuali — a confermare l'alto livello produttivo del sistema emopoietico, senza escludere tuttavia il concorso di un certo grado di rallentamento — primitivo o secondario che sia — nel ciclo vitale conducente alla distruzione globulare.

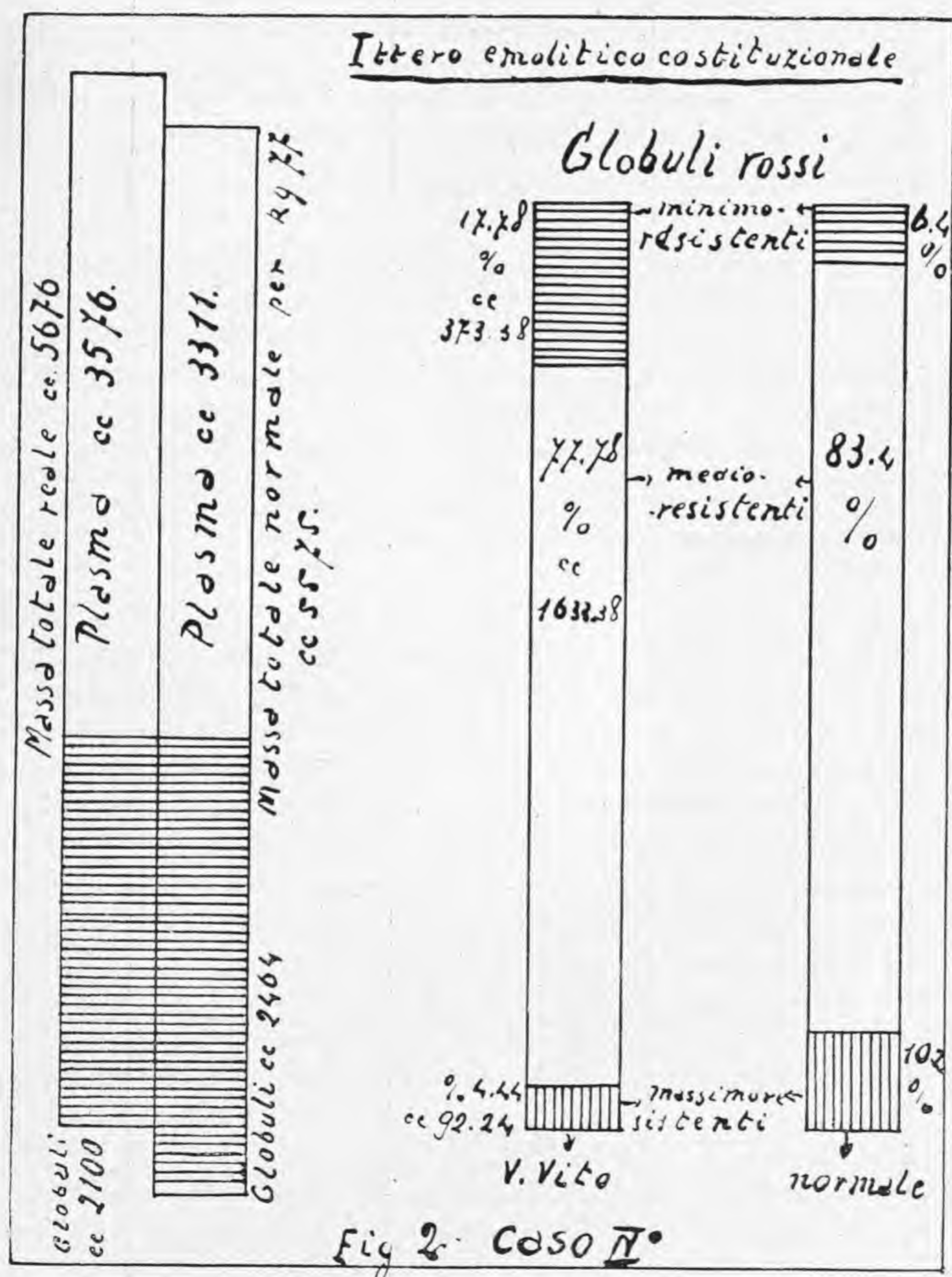
Sindromi emolitiche a vario comportamento della resistenza.

Passando a sindromi contrassegnate dal contegno anomalo dell'emolisi in vitro, noi cominceremo senz'altro da quell'anomalia che, per ora, è l'unica clinicamente nota e ricercata: la cosidetta « fragilità globulare », vale a dire la diminuzione della resistenza globulare minima, classicamente riconosciuta nell'Ittero emolitico costituzionale (Chauffard).

Nella sindrome tipica si suole infatti osservare già con i metodi di uso corrente (Hamburger-Viola) un notevole spostamento della resistenza minima od emolisi iniziale, la quale si inizia e si svolge chiaramente nelle soluzioni saline di concentrazione superiore a quella comune limite, vale a dire nella concentrazione 0,58-0,60 ed oltre invece che 0,48-0,46. Nel metodo di Simmel, l'emolisi precoce si riconosce e si misura facilmente per la caduta del numero dei globuli rossi già manifesta nelle soluzioni più concentrate, e cioè nel passare dalla soluzione 1 alla soluzione 0,7. Come è noto, il grado della fragilità globulare in vitro non è per nulla in rapporto semplice e diretto con l'entità effettiva del processo di emolisi in vivo quale dimostrano le odierne nozioni sul ricambio emoglobinico, clinicamente valutabile in base alla triade biochimica della iperbilinia intestinale ed urinaria e della bilirubinemia (Greppi, *Minerva Medica*, 1929): tuttavia è vero che, almeno in certi casi ed in certi periodi, la resistenza globulare presenta gli spostamenti più notevoli in occasione delle più gravi crisi emodistruttive, mentre si attenua alquanto nei periodi di remissione. Quest'ultimo fatto è tuttavia sempre parziale, tanto è vero che perfino dopo la splenectomia, in piena guarigione cli-

nica della malattia, si può riconoscere ancora un certo grado di fragilità persistente (vedi discussione sull'argomento in Micheli: Congr. Med. Intern. 1929).

Noi offriamo qui due esempi tipici dell'affezione in parola, studiati secondo i nostri criteri:

Caso IV. — V. Vito, anni 24. (Ittero emolitico costituzionale in fase emodistruttiva intensa).
Hb. 62. G.R. 3.300.000. V. G. 0,93.
Globuli % 37. Ind. vol. 1,21.

(Spiegazione della figura 2: Vedi quella della figura 1).

Massa totale di sangue cc. 5676 (7,3 %), di cui: globuli 2100 (2,7 %); plasma cc. 3576 (4,6 %).

Massa normale per lo stesso peso di Kg. 77: cc. 5775 (7,5 %), di cui: globuli cc. 2464 (3,2 %); plasma cc. 3311 (4,3 %).

Resistenza globulare: metodo di Viola *0,68*/0,34; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	3.30	—	—	100
0,7	2.933	11.12 (2.60)	—	88.88 (97.40)
0,6	2.713	6.66 (3.80)	17.78 (6.40)	82.22 (93.60)
0,5	0.660	62.22 (21.60)	80.00 (28.00)	20.00 (72.00)
0 4	0.146	15.56 (61 80)	95.56 (89.80)	4.44 (10.20)
0,3	—	4.44 (9.70)	100 — (99.50)	— (0.50)
0,2	—	— (0.50)	100	—

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 17,78 % ossia cc. 373 di globuli minimo-resistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 77,78 % ossia cc. 1634 di globuli medio-resistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 4,44 % ossia cc. 92 di globuli massimo-resistenti.

Se il soggetto avesse avuto una crasi sanguigna normale, si sarebbero dovuti trovare i seguenti valori (su cc. 2464 di globuli):
Emolisi tra 1,0 e 0,6: 6,4 % ossia cc 158 di globuli minimo-resistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 83,4 % ossia cc. 2031 di globuli medio-resistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 10.2 % ossia cc. 275 di globuli massimo-resistenti.
Nota. — Bilinogeno fecale mgr. 1330 pro die.
Urobilina 1:24.

Caso V. — M. Primo, anni 37. Ittero emolitico costituzionale.
Hb. 37; Gl. R. 2.410.000; V. G. 0,77; globuli % 21,68; ind. vol. 0,98; peso Kg. 56.
Massa totale di sangue cc. 5356 (9,56 %), di cui: globuli cc. 1226 (2,18 %) e plasma cc. 4130 (7,38 %).
(Massa normale per lo stesso peso di 56 Kg.: cc. 4200 (7,5 %), di cui: globuli cc. 1792 (3,2 %) e plasma cc. 2408 (4,3 %).
Resistenza globulare: metodo di Viola *0,74*/0,34; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G R rimasti
1,0	2.41	—	—	100
0,7	2.23	7.49 (2.60)	—	92.51 (97 40)
0,6	1.71	21.52 (3.80)	29.01 (6.40)	70.99 (93.60)
0,5	1.08	36.18 (21.60)	55.19 (28.00)	44.81 (72.—)
0,4	0.05	42.78 (61.80)	97.97 (89 80)	2 03 (10.20)
0,3	—	2.03 (9 70)	100.00 (99.50)	— (0.50)
0,2	—	— (0.50)	100	—

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 29,01 % ossia cc. 356 di globuli minimo-resistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 68,96 % ossia cc. 845 di globuli medio-resistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 2,03 % ossia cc. 25 di globuli massimo-resistenti

Se il soggetto avesse avuto una crasi sanguigna normale, avremmo dovuto rilevare i seguenti valori (su cc. 1792 di globuli):

Emolisi tra 0,1 e 0,6: 6,40 % ossia cc. 115 di globuli minimo-resistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 83,40 % ossia cc. 1494 di globuli medio-resistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 10,20 % ossia cc. 183 di globuli massimo-resistenti.
Nota: Bilinogeno fecale: cifre elevatissime sino a più di 5000 mgr. pro die.
Urobilina 1:35 - 1:70.

La figura che abbiamo aggiunta ai dati numerici, e che si riferisce al primo caso, mette in chiara evidenza l'entità quantitativa assoluta della oligoemia esistente all'atto della ricerca, e la suddivisione della massa globulare superstite in base alla differente resistenza delle cellule: appare in questo modo la gravità reale della discrasia sanguigna, quantitativa e qualitativa, ed è bene evidente l'alta percentuale di cellule meno resistenti di cui si compone la massa globulare circolante. In entrambo i casi la fragilità globulare risulta già notevole con il metodo di Hamburger-Viola, e le percentuali di globuli emolizzati, calcolate secondo Simmel-Scotti Douglas, ne rivelano a loro volta l'importanza numerica relativa; ma il nostro schema serve a dimostrare l'importanza quantitativa assoluta del fenomeno, che, associandosi ai valori contemporaneamente trovati per il ricambio emoglobinico, permette di giudicare più da vicino la gravità sostanziale della discrasia sanguigna. Sono due esempi di ittero emolitico in periodo di alta attività emodistruttiva: il secondo è stato operato nel gennaio scorso di splenectomia (vedi lezione del prof. Zoia in *Giorn. med. prat.* e prossima relazione dettagliata di Levi).

Stando a questi casi, potremmo dunque accettare ed anzi appoggiare il concetto di un certo grado di proporzione fra presenza in circolo di cellule poco resistenti ed iperemolisi; senonchè basta appena oltrepassare i confini della casistica tipica per convincersi della incostanza del fenomeno, non solo come misura ma addirittura come variazione orientata nel senso della fragilità. Ecco infatti un caso di Ittero emolitico splenomegalico costituzionale (ereditarietà paterna), con tutte le note tipiche dell'iperemolisi morbosa e dell'ittero-anemia ma con il comportamento anomalo dell'emolisi in vitro nel senso di un aumento della resistenza (v. Greppi, *Min. Med.*, 1931). Il fenomeno riesce particolarmente evidente *per lo spostamento della resistenza massima verso le soluzioni a concentrazione più debole*, riconoscibile sia con il metodo di Hamburger-Viola, sia con quello di Simmel:

Caso VI. — D. Raffaele, anni 32. Ittero emolitico costituzionale ematologicamente atipico (poliglobulia microcitica con aumento della resistenza massima): Hb. 74; G. R. 6.250.000; V. G. 0,55; globuli % 34,5; indice volumetrico 0,55; peso Kg. 61.

Massa totale di sangue cc. 4255 (7 %), di cui: globuli cc. 1425 (2,3 %); plasma cc. 2830 (4,7 %).

(Massa totale normale per il peso stesso di Kg. 61: cc. 4575 (7,5 %), di cui: globuli cc. 1952 (3,2 %); plasma cc. 2623 (4,3 %).

Resistenza globulare: metodo di Viola 0,48/0,20; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1 0	6.25	—	—	100
0,7	6.20	0.80 (2.6)	—	99.20 (97.4)
0,6	6.19	0.16 (3.8)	0.96 (6.4)	99.04 (93.6)
0,5	5.82	5.92 (21 6)	6.88 (28 6)	93.12 (72)
0,4	4.23	25.44 (61.8)	32.32 (89 8)	67.68 (10.2)
0,3	1 65	41.28 (9.7)	73.60 (99.5)	26.40 (0.5)
0,2	0.12	24.38 (0.5)	98.08 (100)	1.92 (—)

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 0,96 % ossia cc. 13 di globuli minimo-resistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 31,36 % ossia cc. 447 di globuli medio-resistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 66,72 % ossia cc. 951 di globuli massimo-resistenti.
A 0,2 rimanevano ancora indisciolti globuli 1,92 %, pari a cc. 27.

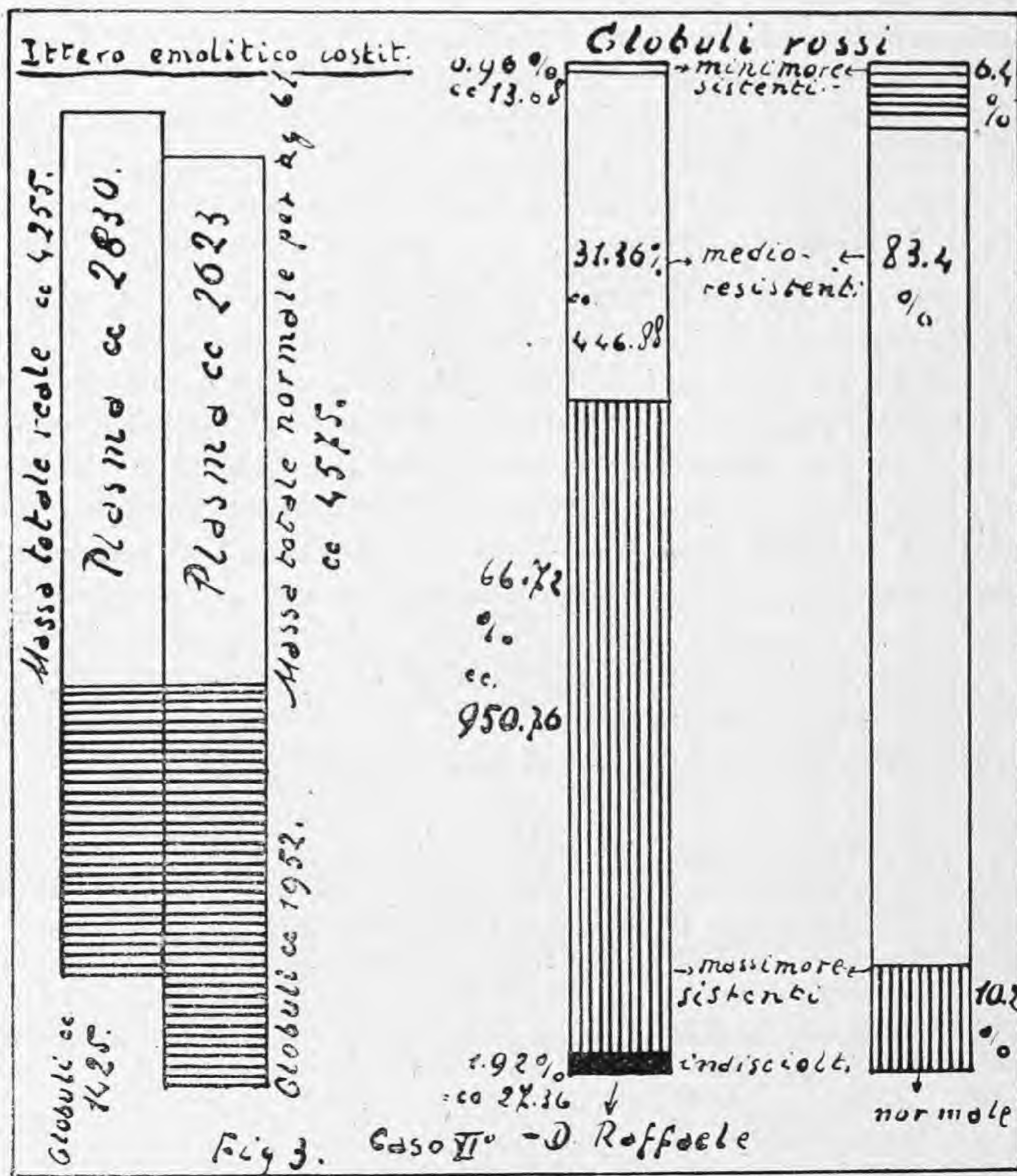



FIG. 3 (v. spiegazione fig. 1).

Se il soggetto avesse avuto una crasi sanguigna normale, avremmo dovuto rilevare i seguenti valori (per cc. 1952 di globuli):
Emolisi tra 1,0 e 0,6: 6,40 % ossia cc. 115 di globuli minimo-resistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 83,40 % ossia cc. 1628 di globuli medio-resistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 10,20 % ossia cc. 219 di globuli massimo-resistenti.
Nota: Bilinogeno fecale 1 : 250 - 1 : 300 (Riva-Zoia).
Urobilina 1 : 2 - 1 : 5.
-Bilirubinemia: +++ (reazione V. d. Bergh diretta negativa).

Non insistiamo sulle particolari caratteristiche ematologiche di questo caso, perchè ne abbiamo già parlato altrove e particolarmente nella nostra nota in comune del 1930 (*Pathologica*). La figura mette ora in evidenza il significato quantitativo dei valori dell'emolisi in vitro in confronto con la crasi sanguigna considerata in toto: in verità il contrasto con il quadro precedente non potrebbe essere più singolare, confermando in pieno le caratteristiche dimostrate per l'emolisi in vitro con l'uno e con l'altro dei due metodi.

Sempre in questo tema, pur secondo il fine ristretto del nostro lavoro, vogliamo ora offrire un esempio di un altro possibile aspetto della resistenza dei globuli in casi di ittero emolitico splenomegalico: intendiamo dire l'eventualità di *una doppia contemporanea variazione della resistenza verso i due estremi* della scala, e cioè il coesistere nello stesso caso di una diminuzione della resistenza minima e di un aumento della resistenza massima:

Caso VII. — S. Lucia. Sindrome di riacutizzazione di ittero emolitico costituzionale due anni dopo la splenectomia (1).
Hb. 47; G. R. 3,470.000; V. G. 0.66; globuli % 21,90; ind. vol. 0,69; peso Kg. 59.5.
Massa totale di sangue cc. 4848 (8,14 %) di cui: globuli cc. 1018 (1,71 %) e plasma cc. 3830 (6,43 %).
Massa totale normale per il peso stesso di Kg. 59,5: cc. 4463 (7,5 %) di cui: globuli cc. 1904 (3,2 %) e plasma cc. 2559 (4,2 %).
Resistenza globulare: metodo di Viola *0,74/0,12*; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	3.89	—	—	100
0,7	3.60	7.46 (2.6)	—	92.54 (97.4)
0,6	3.50	2.57 (3 8)	10.03 (6.40)	89.97 (93.6)
0,5	3.05	14.11 (21.6)	24.14 (28.00)	75.76 (72)
0,4	2.40	14.47 (61.8)	38.31 (89.80)	61.68 (10.2)
0,3	0.89	38.81 (8.7)	77.12 (99.50)	22.88 (0.5)
0,2	—	22.88 (0.5)	100.00 (100)	—

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 10,03 ossia cc. 102 di globuli minimoresistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 28,28 % ossia cc. 288 di globuli medioresistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 61,69 % ossia cc. 628 di globuli massimoresistenti.

(1) Non si conoscono i dati precedenti l'intervento.

Se il soggetto avesse avuto una crasi sanguigna normale, avremmo dovuto rilevare i seguenti valori (per cc. 1904 di globuli):

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 6,4 % ossia cc. 122 di globuli minimoresistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 83,4 % ossia cc. 1588 di globuli medioresistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 10,2 % ossia cc. 194 di globuli massimoresistenti.

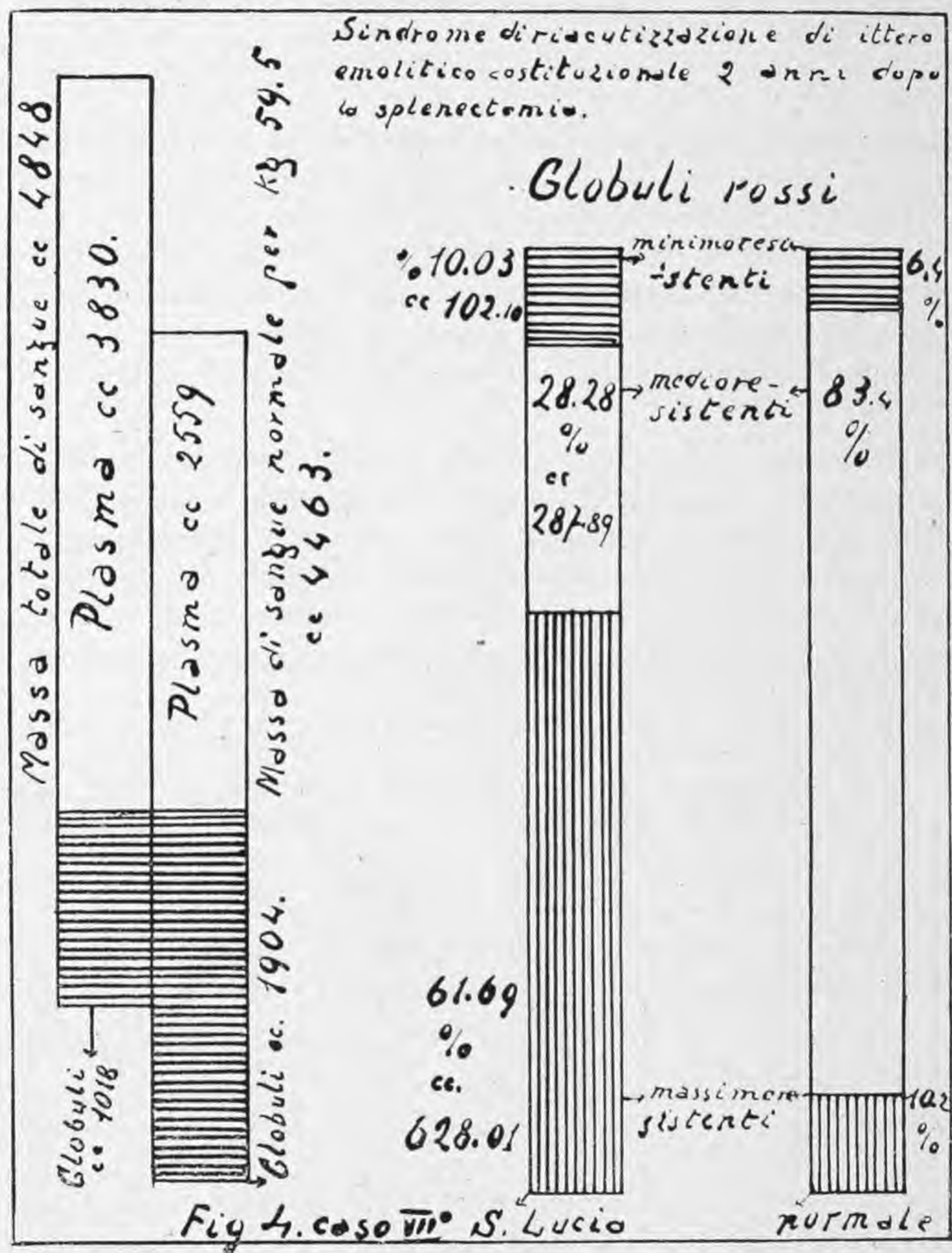



Fig. 4 (v. spiegazione fig. 1).

Nota: Bilinogeno fecale mgr. 233 *pro die*.
Urobilina 1 : 4.

Si tratta di un soggetto splenoprivo da due anni, in cui la dimostrazione di un notevole grado di fragilità globulare in piena riacutizzazione dell'itteroanemia giustifica sicuramente la diagnosi postuma di ittero emolitico. Qui ci basta far notare la spiccata divergenza dei due estremi dell'emolisi in vitro, che dà un'impronta tutt'affatto speciale ai risultati offerti sia dal comune metodo Viola-Hamburger, sia dalla serie dei conteggi secondo Simmel: l'emolisi si svolgeva chiaramente per tutta la serie delle soluzioni ipotoniche da

0,74 a 0,12 (32 provette!!.) e nella nostra figura si vede chiaramente la distribuzione della massa globulare circolante a seconda della resistenza delle cellule.

Come si è accennato nella nostra nota precedente (Pathologica 1930) può darsi che fattori diversi — quadro emolitico primitivo (costituzionale?), stato splenoprivo, recidiva parziale della sindrome emolitica — concorrano in questo caso a modificare le proprietà strutturali dei globuli, deviandole in vario modo dai valori normali medi: in questo senso parla anche la formula eritrocitometrica, che dimostrava la presenza di cellule assai disuguali di diametro tra i due estremi di micron 4,10 e micron 10,66.

Dobbiamo dare valore alla pregressa splenectomia come causa di per sè accentuante lo squilibrio dell'emopoiesi — a parte naturalmente il particolare beneficio sulla sindrome anemico-emolitica? Sta il fatto che proprio *in un altro soggetto splenoprivo*, esso pure presentante un quadro fondamentale di iperemolisi morbosa ma con particolare anomalia ematica in senso pernicioso (macrocitosi ipercromica) ci si è offerto, sia pure in grado meno sensibile, il medesimo comportamento dell'emolisi in vitro:

Caso VIII. — M. Luigi. Splenectomizzato cinque anni fa per una grave sindrome emolitica splenomegalica con anemia perniciosiforme (1).

Hb. 80; G. R. 3.020.000; V. G. 1,3; globuli % 35,50; ind. vol. 1,28; peso del corpo kg. 52.9.

Resistenza globulare: metodo di Viola 0,50/0,26; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	3.00	—	—	100
0,7	2.42	19.34 (2.6)	—	80.66 (97.4)
0,6	2.31	3.66 (3.8)	23.00 (6.4)	77,00 (93.6)
0,5	1.84	15.67 (21.6)	38.67 (28.0)	61.33 (72.0)
0,4	0 95	29.67 (61.8)	68,34 (89.8)	31.66 (10.2)
0,3	0.16	26.33 (9.7)	94.67 (99.5)	5.33 (0.5)
0,2	—	5.33 (0.5)	100.00 (100)	—

Anche qui dunque, se pure in grado assai minore, si ritrova il duplice contemporaneo spostamento della massa globulare ai due estremi della scala delle resistenze in vitro. Che però questo fenomeno non sia legato strettamente allo stato splenoprivo, ma piuttosto allo stato morboso fondamentale dell'iperemolisi quale si manifesta anche *con milza presente ed in piena attività*, dimostra il caso seguente che si riferisce per l'appunto ad una sindrome di ittero emolitico costituzionale splenomegalico:

Caso IX. — R. Maria. Ittero emolitico costituzionale a decorso cronico. Esiti di endocardite reumatica mitralica (stenosi) in perfetto compenso.

Hb. 55; G. R. 5.470.000; V. G. 0,50; globuli % 36,60; ind. vol. 0,73.

---

(1) Vedi discussione del caso clinico in Greppi, Policlin., S. M., 1927.

Resistenza osmotica: metodo di Viola 0,52/0,24; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	5.74	—	—	100
0,7	5.00	12.89 (2.6)	—	87.11 (97.4)
0,6	5.00	— (3.8)	12.89 (6.4)	87.11 (93.6)
0,5	5.00	— (21.6)	12.89 (28.0)	87.11 (72.0)
0,4	2.40	45.27 (61.8)	58.16 (89.8)	41.84 (10.2)
0,3	0.30	36.60 (8.7)	94.76 (99.5)	5.24 (0.5)
0.2	0.01	5.07 (0.5)	99.83 (100)	0.17 (—)

Emolisi tra 0,1 e 0,6: 12.89 % invece di 6,4 % (globuli minimoresistenti).
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 45,27 % invece di 83,4 % (globuli medioresistenti).
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 41,67 % invece di 10,2 % (globuli massimoresistenti).

Notiamo, per questo caso, come dei due spostamenti prevalga fortemente in senso quantitativo l'aumento della resistenza massima, e qui ancora ritroviamo un'anemia non molto grave o meglio la tendenza ad un certo grado di poliglobulia microcitica. In altri termini, netta affinità di atteggiamento ematologico con la forma atipica descritta prima (Caso VI): in questo caso concorre però un grado modesto ma netto di fragilità globulare.

Ecco dunque *un terzo modo di comportamento dell'emolisi in vitro* in piena tipica sindrome di Ittero emolitico primitivo, in cui si rivela al massimo grado la tendenza alla suddivisione della massa globulare in una più ampia serie di soluzioni ipotoniche. Ed ecco qui dimostrato con esempi chiari la possibilità della doppia divergenza contemporanea delle due resistenze estreme in un senso perfettamente corrispondente alle vedute del Viola: anatonismo e catatonismo sono qui ben manifesti, in rapporto evidente con profonde anomalie qualitative e quantitative nel gioco di equilibrio fra emodistruzione ed emorigenerazione.

A questo proposito abbiamo considerato finora soltanto casi diversi di sindromi emolitiche criptogenetiche splenomegaliche, premendoci mettere in mostra in esse il vario contegno delle resistenze globulari. Resta ora a giudicare se, e fino a che punto, questi diversi aspetti del fenomeno si possano pur sempre considerare, anche nelle loro forme opposte, come specifici per le sindromi in parola, così da meritare in ogni caso il valore diagnostico che finora è stato assegnato soltanto alla fragilità globulare.

Per quest'ultima anomalia, noi sulla nostra esperienza non possiamo che aderire all'idea classica, non avendo riscontrato diminuzioni nette della resistenza globulare minima in casi estranei all'ittero emolitico criptogenetico. L'associazione dell'ittero emolitico con un'anemia di tipo pernicioso si deve tuttavia oggi sicuramente affermare, per la dimostrata combinazione della fragilità globulare e della macrocitosi ipercromica con achilia su un medesimo fondo di iperemolisi splenomegalica anemico-itterogena: noi ne conosciamo

due esempi sicuri, di cui uno è il caso splenoprivo più sopra riferito (caso VIII) e l'altro è un'osservazione inedita, essa pure del Greppi.

Sta il fatto che — a parte questi ed altri intrecci o combinazioni di quadri d'emopatia — la fragilità globulare netta e pura conserva ancora oggi tutto il suo valore diagnostico *come dato positivo*, se non più come elemento necessario. Per ciò che riguarda invece la modificazione opposta — l'aumento della resistenza — la nostra recente esperienza ci permette senz'altro di negare ad essa un significato patognomonico, in senso per sè stesso opposto rispetto a quello tipico, inquantochè i medesimi mutamenti si possono riscontrare in anemie od emopatie assai diverse per natura. L'abbiamo già detto nelle nostre note precedenti: qui non facciamo che offrire alcuni esempi quantitativi di *spiccato aumento della resistenza massima in quadri estranei all'ittero emolitico puro*.

Ecco un caso di tubercolosi pleuro-polmonare a decorso subacuto:

Caso X. — D. P. Simone, anni 20

Hb. 46; G. R. 4.920.000; V. G. 0,50; globuli 22,47 %; ind. vol. 0,53; peso del corpo kg 45.

Massa totale del sangue cc. 6180 (13,7 %) di cui: globuli cc. 1345 (3 %) e plasma cmc. 4835 (10,7 %).

(Massa totale normale per il peso di kg. 45: cc. 3375 (7,5 %) di cui: globuli cc. 1440 (3,2 %) e plasma cc. 1935 (4,3 %)

Resistenza globulare: metodo di Viola 0,38/0,18; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	4 92	—	—	100
0,7	4.91	0.21 (2.6)	—	99.79 (97.4)
0,6	4.80	2.23 (3.8)	2.44 (6.4)	97.54 (93.6)
0 5	3 80	20.33 (21.6)	22.77 (28 0)	77.23 (72.0)
0,4	2.90	19.29 (61 8)	41.06 (89.8)	58.94 (10.2)
0,3	0.41	50.61 (9.7)	91.67 (99.5)	8 33 (0.5)
0,2	—	8.33 (0.5)	100	—

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 2,44 % ossia cc. 33 di globuli minimoresistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 38,62 % ossia cc. 518 di globuli medioresistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 58,94 % ossia cc. 794 di globuli massimoresistenti.

Se il soggetto avesse avuto una crasi sanguigna normale, si sarebbero dovuti rilevare i seguenti valori (per cc. 1440 di globuli):

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 6,4 % ossia cc. 92 di globuli minimoresistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 83,4 % ossia cc. 1201 di globuli medioresistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 10,2 % ossia cc. 52 di globuli massimoresistenti.

Un secondo caso riguarda un ammalato affetto da *itterizia da occlusione biliare completa*:

Caso XI. — R. Giovanni, anni 27.

Hb. 78; G. R. 4.630.000; V. G. 0,84; globuli % 34,9; ind. vol. 0,83; peso del corpo kg. 54,40.

Massa totale del sangue: cc. 3700 (6.8 %) di cui: globuli cc. 1300 (2.39 %) e plasma cc. 2400 (4.41 %).

(Massa totale di sangue normale per il peso di kg. 54,4: cc. 4080 (7,5 %) di cui: globuli cc. 1741 (3,2 %) e plasma cc. 2339 (4,3 %).

Resistenza globulare: metodo di Viola 0,44/0,22; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	4.63	—	—	100
0,7	4.63	— (2.6)	—	100.00 (97.4)
0,6	4.40	4.97 (3 8)	4.97 (6.4)	95.03 (93.6)
0,5	3.92	10.37 (21 6)	15.34 (28.0)	84.66 (72.0)
0,4	2.46	31.53 (61.8)	46.83 (89.8)	53.12 (10.2)
0,3	0 20	48.81 (9.7)	95.68 (99.5)	4.32 (0.5)
0 2	—	4 32 (0.5)	100	—

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 4,97 % ossia cc. 54 di globuli minimoresistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 41,86 % ossia cc. 544 di globuli medioresistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 53,17 % ossia cc 691 di globuli massimoresistenti.

Se il soggetto avesse avuto una crasi sanguigna normale, si sarebbero dovuti rilevare i seguenti valori (per cc. 1740 di globuli).

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 6,4 % ossia cc. 111 di globuli minimoresistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 83,4 % ossia cc. 1454 di globuli medioresistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 10,2 % ossia cc. 176 di globuli massimoresistenti.

Da ultimo *un caso di clorosi*, ossia:

Caso XII. — B. Lodovica, anni 33.

Hb. 55; G. R. 5,560,000; V. G. 0.50; globuli % 30,20; ind. vol. 0,58; peso del corpo kg. 43.

Massa totale del sangue cc. 3117 (7,23 %) di cui: globuli cc. 941 (2,19 %) e plasma cc. 2176 (5.04 %).

(Massa totale normale per il peso stesso di kg. 43: cc. 3225 (7.5 %) di cui: globuli cc. 1376 (3.2 %) e plasma cc. 1849 (4.3 %).

Resistenza globulare: metodo di Viola 0,46/0,20; metodo di Simmel:

Soluzioni	Numero dei G. R. in milioni	Percentuale parziale di emolisi (fra l'una e l'altra soluzione)	Percentuale totale di emolisi	Percentuale dei G. R. rimasti
1,0	5.56	—	—	100
0,7	5.50	1.10 (2.6)	—	98.90 (97.4)
0,6	5 40	1.78 (3.8)	2.88 (6.4)	97.12 (93.6)
0,5	4.95	8.10 (21.6)	10.98 (28.0)	89.02 (72.0)
0,4	1.46	62.77 (61.8)	73.75 (89.8)	26 25 (10.2)
0,3	0.09	24.64 (9 7)	98,39 (99.5)	1 61 (0 5)
0,2	0.02	1.26 (0.5)	99.65 (100.0)	0.35 (—)

Emolisi tra 1,0 e 0,6: 2.88 % ossia cc. 26 di globuli minimoresistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 70,87 % ossia cc. 667 di globuli medioresistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 25,90 % ossia cc. 254 di globuli medioresistenti.
A 0,2 rimanevano ancora indisciolti 0,35 % di globuli, pari a cc. 3,29.
Se il soggetto avesse avuto una crasi sanguigna normale, avremmo dovuto trovare i seguenti valori (per cc. 1376 di globuli):
Emolisi tra 1,0 e 0,6: 6,4 % ossia cc. 88 di globuli minimoresistenti.
Emolisi tra 0,6 e 0,4: 83,4 % ossia cc. 1148 di globuli medioresistenti.
Emolisi tra 0,4 e 0,2: 10,2 % ossia cc. 140 di globuli massimoresistenti.

Evidentemente l'aumento percentuale dei globuli più resistenti non è legato in modo stretto non diciamo alla sindrome emolitica costituzionale, ma nemmeno al processo di iperemolisi comunque prodotto. V'era ancora un netto quadro di iperemolisi su base infettiva specifica nel caso X, ma nessun segno di emodistruzione morbosa appariva nel caso XII; in quanto al caso XI — un ittero da stasi — la mancanza di flusso biliare toglie ogni possibilità di valutazione del ricambio emoglobinico con i criteri comuni (1).

Ricordiamo ancora una volta le nostre note precedenti per i rapporti da noi trovati e discussi fra volume e resistenza dei globuli, e riconfermiamo qui il nostro concetto sulla *tendenza alla microcitosi come base strutturale per la maggiore resistenza all'emolisi in vitro*. In quanto al significato nosologico di quest'anomalia globulare, noi crediamo di doverla attribuire in varii casi ad un atteggiamento costituzionale proprio dell'emopoiesi (impronta familiare netta in alcuni esempi: caso VI e caso X) senza escludere tuttavia l'eventualità di fattori acquisiti temporanei capaci di influire sia sull'emopoiesi midollare sia addirittura sui globuli rossi circolanti: in questo senso noi vorremmo per esempio interpretare il comportamento offerto dall'ittero da occlusione totale (caso XI) ed altre determinazioni col metodo di Simmel nel lavoro ultimo di Scotti-Douglas (*Archivio di Patologia e Clinica Medica*, 1931).

Commento.

Gli esempi da noi esposti bastano — ci sembra — a dimostrare la diversità di misura e di aspetto che la massa dei globuli circolanti può offrire in base alla diversa facilità dell'emolisi in vitro per i singoli elementi cellulari. Si potrebbe pensare che non siano ancora esaurite le varie anomalie capaci di presentarsi nella patologia sanguigna, quali potrebbero sospettarsi in altre anemie più o meno gravi per entità e per caratteri: però anche con l'esperienza di oggi, e dopo le numerose osservazioni compiute da noi stessi in un ampio campo di anemie e di emopatie, noi crediamo che realmente gli aspetti più particolari ed importanti per la clinica siano quelli che noi abbiamo analizzato e cioè:

a) la diminuzione della resistenza minima (fragilità globulare secondo la classica nozione);

b) l'aumento della resistenza massima (tipo Greppi-Scotti Douglas);

c) lo spostamento divergente contemporaneo delle due resistenze (Viola).

E poichè questi tre aspetti si ritrovano tutti — nelle loro forme più nette — nel campo delle sindromi emolitiche anemico-itterogene, ritorniamo in sostanza a limitare a questo campo lo studio della resistenza globulare come no-

(1) V. ricerche speciali di Calabresi della nostra Scuola (prossima pubblicazione).

zione clinicamente importante per i suoi rapporti con la diagnosi, con la fisionomia e con il decorso del singolo caso.

Come nozione di fisiopatologia il contegno delle resistenze offre però un interesse più lato, per gli intimi rapporti che esso dimostra con le opposte attività di distruzione e di rigenerazione operanti come forze contrarie ma armoniche in seno alla crasi sanguigna. A questo scopo è necessario un criterio quantitativo di apprezzamento quale è facilmente attuabile con il metodo di Simmel: la combinazione, da noi qui illustrata, dei valori sosì ottenuti per la resistenza dei globuli e dei valori forniti dal metodo del Rosso Congo per la massa del sangue, non fa in fondo che porre in forma più chiara il significato quantitativo spettante alla diversa resistenza delle cellule nella massa sanguigna circolante per l'individuo in esame.

L'applicazione di questo metodo può avere interesse in tutti i casi di perturbamento rapido e notevole della crasi sanguigna, ogni qualvolta intervengono forti scosse nel ritmo dell'emolisi o dell'emopoiesi con vario esito quantitativo e qualitativo: recenti ricerche nella nostra scuola (Ginoulhiac) hanno dimostrato, per esempio, il fenomeno del divergente spostamento della resistenza nel decorso della polmonite, che in parte almeno può essere interpretato secondo il concetto di una contemporanea esaltazione emodistruttiva ed emorigenerativa (catatonismo ed anatonismo contemporanei). Fatti analoghi, prevalenti più nell'uno o nell'altro senso a seconda dei casi, devono certo avvenire in molte circostanze — durante e dopo le infezioni acute, le emorragie, i grandi disturbi di circolo, ecc. — anche al di fuori delle crisi emolitiche e delle riprese emorigenerative che danno fisionomia tipica e nota alle emopatie emolitiche.

Ritorniamo ora a queste ultime, cioè all'ittero emolitico criptogenetico o splenomegalia emolitica in senso lato, perchè l'esperienza da noi raccolta ci sembra aggiungere qualche cosa alla vecchia e dibattuta questione dei *rapporti fra il contegno dell'emolisi in vitro ed il processo fondamentale di iperemolisi in vivo.* Non si può a meno infatti di provare un qualche senso di sorpresa e di perplessità davanti alla estrema variabilità delle resistenze globulari fra l'uno e l'altro caso, fino a caratteri esattamente opposti al fatto classico della fragilità globulare. Per chiarezza raffiguriamo qui insieme i tre aspetti dell'emolisi in vitro, come li abbiamo riconosciuti ed analizzati in varie sindromi del genere (v. fig. 5).

Premettiamo che la diagnosi di « sindrome emolitica criptogenetica » nei nostri casi è sempre assicurata da tutti gli argomenti che la nostra scuola, sulle idee ormai classiche del nostro Maestro e secondo i moderni criteri di tecnica e di giudizio più volte esposti dal Greppi (1), suole considerare e ricercare per un giudizio di questo genere: si dimostrano cioè, caso per caso, le note fisiopatologiche e cliniche di un'iperemolisi splenomegalica anemico-itterogena, indipendente da condizioni patogenetiche altrimenti definibili (episodii infettivi, spleno-epatiti a vario tipo, ecc.), più o meno caratterizzata dall'interessamento familiare ereditario e spesso documentata dal rilievo anatomico della milza e dal decorso post-operativo (così p. es. nei nostri casi V-VII-VIII). Con queste garanzie, la speciale definizione nosologica resta as-

(1) V. particolarmente in: Min. Med., 1929; Rif. Med., 1931; ed in FERRATA: *Emopatie*, vol. I, 1931-32.

sicurata obiettivamente non solo nei casi di fragilità globulare, di per sè semplici e facili diagnosticamente, ma anche in quelli contrassegnati dal fenomeno opposto e per i quali rimandiamo ai contributi del Greppi (*Minerva Medica*, 1928 e 1931). Così essendo, si deve allora francamente concludere *per l'insufficienza della « fragilità globulare »* come carattere diagnostico fondamentale per l'ittero emolitico criptogenetico.

E d'altra parte è pur vero che, anche al di fuori della fragilità globulare, una qualche variazione del contegno delle resistenze si riconosce in tutti i casi, interessando o l'uno o l'altro degli estremi od ambedue — epperò sempre rivelando *una condizione ematica anormale*. In fondo il concetto del Greppi, mirante a riconoscere un unico valore patologico sia all'uno che al-

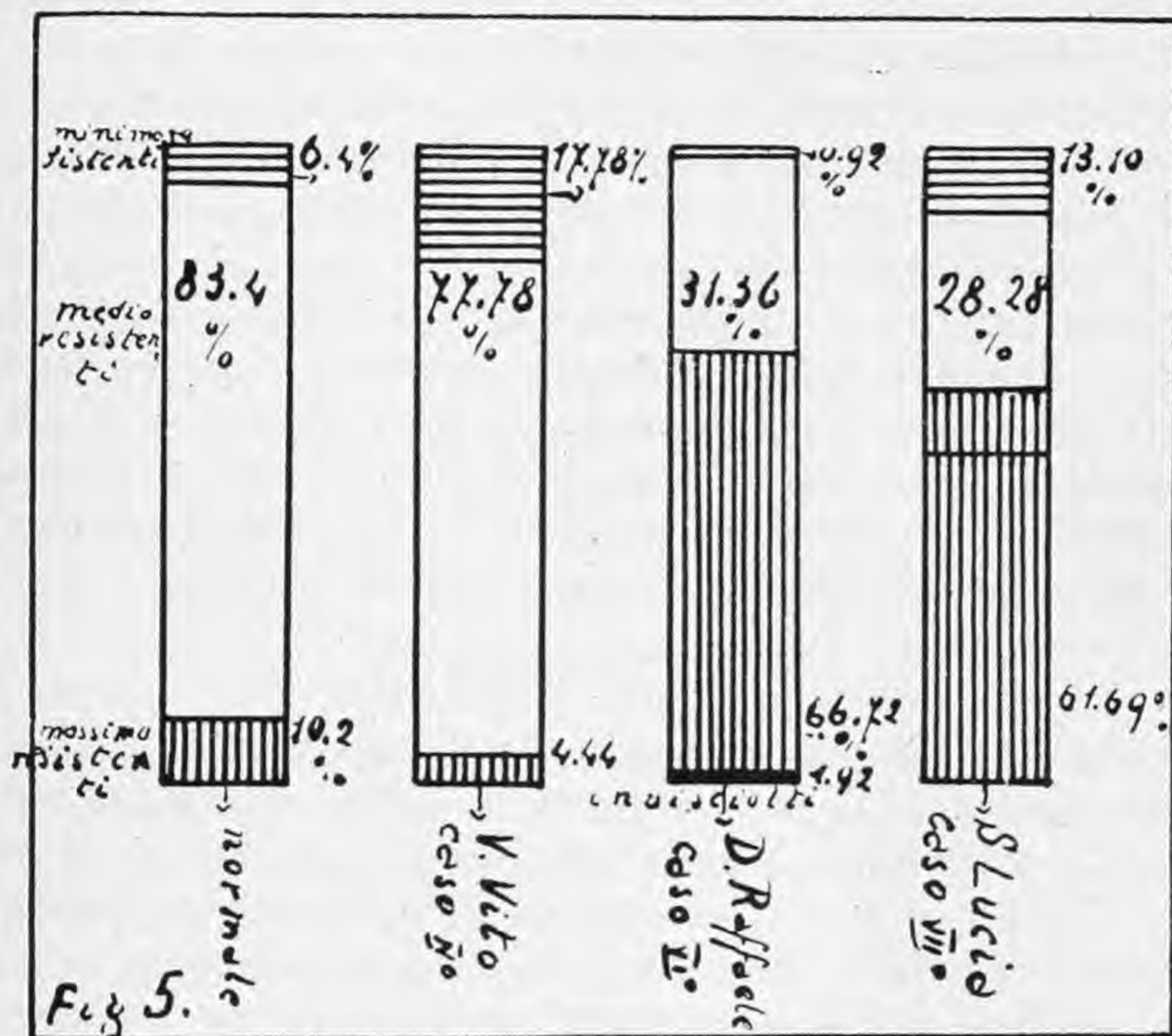



Fig. 5.

l'altro contegno della resistenza sul fondo comune della sindrome morbosa (*Minerva Medica*, 1928), ci sembra ancor oggi obbiettivamente giusto pur nel suo empirismo ed almeno nei limiti della diagnostica ematologica.

Resta in tal modo, oggi come allora ed anche dopo la ricca esperienza recente da noi raccolta, tutta la difficoltà e l'oscurità sostanziale dell'argomento per ciò che si riferisce al meccanismo di questi diversi aspetti; resta la apparente stranezza di due condizioni funzionali opposte, corrispondenti verosimilmente a due opposte condizioni strutturali dei globuli rossi, che finiscono praticamente con l'assumere il medesimo significato: sindrome di emolisi morbosa in entrambo i casi, a carattere nettamente ereditario-familiare, con quadro viscerale e funzionale sostanzialmente identico. Oggi però, ripensando ai quattro casi di ittero emolitco con puro aumento della resistenza massima da noi osservati, ed anche al caso IX più sopra riportato e che è ad essi sostanzialmente affine, crediamo di poter dare qualche valore alla diversa gravità della sindrome nel senso quantitativo: sono, questi, casi di media gravità come iperemolisi morbosa, con spiccata tendenza

ad un decorso cronico monotono, con discreta tolleranza generale e possibilità di lunga esistenza (il padre di D. Raffaele, caso VI, ha 71 anni).

Può darsi dunque che l'assenza o la scarsità di cellule poco resistenti significhi effettivamente — in accordo con la prima ed ovvia idea sul meccanismo della fragilità globulare — scarsità in circolo di cellule già danneggiate dall'azione emolitica, e cioè sia in proporzione con il grado reale del processo emodistruttivo quale appare dai dati biochimici e dal livello della crasi sanguigna. Resta però in ogni modo oscuro il come ed il perchè si possa creare e mantenere una sindrome di iperemolisi in una condizione sanguigna unicamente contrassegnata *in circolo* dalla microcitosi con aumento della resistenza massima dei globuli rossi: si deve sospettare un'eritrolisi svolgentesi in modo diretto ed esclusivo in seno ai tessuti, così da sopprimere i globuli prima del loro inoltro nel circolo generale? oppure il binomio microcitosi-aumento di resistenza, espressione probabile di anomalia costituzionale, significa egualmente riduzione della capacità vitale del globulo rosso allo stesso modo — se non nello stesso grado — del fenomeno opposto con fragilità globulare? (1).

Sono ipotesi, per ora prive di argomenti concreti e su di esse qui non insistiamo, accontentandoci forzatamente di esporre questi fenomeni nella loro obbiettiva apparenza e di offrirne una grossolana valutazione quantitativa. Per la pratica, resta il fatto che in non pochi casi si deve far diagnosi di ittero emolitico criptogenetico senza il sintoma della fragilità globulare — ed anzi con anomalia opposta della resistenza in vitro.

CONCLUSIONI.

Combinando i valori della resistenza globulare secondo il metodo di Simmel (conteggio dei globuli nella serie delle soluz. ipotoniche) con i valori assoluti di massa sanguigna determinati per lo stesso individuo con il metodo del Rosso Congo, si ottiene in certo modo *una visione quantitativa della massa globulare suddivisa a seconda della diversa resistenza in vitro dei singoli globuli*: globuli minimoresistenti; medioresistenti; massimoresistenti, corrispondenti rispettivamente a 6,4 %, 83,4 %, 10,2 % della massa globulare.

Variazioni isolate o simultanee dei due elementi — resistenza globulare e massa di sangue — danno origine a discrasie sanguigne di diversa e particolare fisionomia, con spostamenti notevoli nella proporzione fra i 3 gruppi di cellule che rivelano corrispondenti deviazioni dalla norma delle proprietà vitali della massa globulare. In via generica, l'aumento dei globuli minimoresistenti e dei globuli massimoresistenti può significare rispettivamente accentuazione dei fenomeni emodistruttivi e dei fenomeni emorigenerativi (catatonismo e anatonismo secondo Viola) insieme operanti in seno alla massa sanguigna, quando non dipenda direttamente da anomalie primitive nelle proprietà fisiche dei globuli, associate o meno ad uno squilibrio di livello nella crasi sanguigna (fragilità globulare? microciti massimoresistenti). In quest'ultimo senso è specialmente notevole l'eventualità di un forte au-

(1) Intendiamo qui per « macrocitosi » l'aumento reale medio di volume dei globuli rossi, contrastante con il loro piccolo diametro, che si considera da Naegeli in poi come tipico per l'ittero emolitico vero e proprio (microplania di Günther).

mento dei globuli massimoresistenti, che può apparire come carattere latente familiare accanto ad individui contrassegnati da anemia clorotica od anche da anemia emolitica itterogena; mentre per la «fragilità globulare» (aumento numerico e precoce emolisi dei globuli minimoresistenti) è sempre possibile sospettare in ogni caso — latente o palese — che la maggiore labilità di una parte delle cellule circolanti si crei per usura vitale di globuli di per sè ancora normali nelle loro proprietà fisiche all'atto della loro comparsa in circolo.

Lo studio quantitativo della resistenza globulare, così svolto, offre dati istruttivi in ogni caso di mutamento brusco e importante nel livello della crasi sanguigna (anemie-poliglobulie) e nei fattori opposti che la regolano (emolisi-emopoiesi).

Nella patologia umana l'interesse dell'argomento resta legato al campo delle sindromi spleno-emolitiche anemico-itterogene (Itt. emolit. criptogenetico), dove si riconoscono le più nette ed importanti modificazioni della resistenza globulare, e precisamente *in 3 modi* che in questo lavoro vengono particolarmente documentati e illustrati (v. specchietto):

1) diminuzione della resistenza minima, corrispondente a maggior numero percentuale e totale di globuli minimoresistenti nell'insieme della massa sanguigna: è il segno classico della « fragilità globulare », e conserva tutto il suo valore come caratteristica *positiva* dell'ittero emolitico primitivo (Chauffard-Minkowski);

2) aumento della resistenza massima, corrispondente ad una percentuale talora altissima di globuli massimo-resistenti e parallelo al reperto morfologico di una spiccata microcitosi (Greppi e Scott-Douglas): distingue alcuni casi di ittero emolitico primitivo a netta impronta familiare, con tendenza alla poliglobulia e decorso relativamente modesto per gravità di anemia e d'ittero, ma senz'altre diversità apprezzabili dal quadro tipico precedente nonostante l'opposta anomalia ematologica;

3) spostamento contemporaneo divergente delle resistenze nei due modi suddetti, vale a dire aumento simultaneo dei due gruppi di globuli minimoresistenti e massimoresistenti, cui corrisponde nello striscio a secco un grado spiccatissimo di aniso-poichilocitosi: lo stato splenoprivo sembra favorire questo estremo disordine nelle proprietà fisiche della massa globulare, che però si riconosce chiaramente anche in casi tipici di itt. emol. splenomegalico prima dell'intervento.

RIASSUNTO.

Lo studio degli AA. consiste nella determinazione della resist. globul. con il metodo dei conteggi (Simmel) combinata alla determinazione della massa totale di sangue nel medesimo individuo: si ottiene così una figura d'insieme della crasi sanguigna sulla base della varia labilità in vitro dei globuli rossi (globuli minimo-medio-massimoresistenti) in condizioni normali e patologiche. Le principali deviazioni dai valori normali si ritrovano tutte nelle sindromi di iperemolisi morbosa anemico-itterogena (Itt. emolit. costituz.) dal quadro classico della « fragilità globulare » a quello opposto dell'aumento delle cellule massimoresistenti, su cui gli AA. particolarmente si fermano per il suo valore di espressione ematologica atipica in piena sindrome d'Itt. emolitico familiare.

BIBLIOGRAFIA.

1. Bucciantì. Policlinico, Sez. medica, 1931.
2. Greppi. Minerva Medica, 1928, 1929, 1930, 1931.
3. Id. Riforma medica, 1928 e 1931.
4. Greppi e Parino. *Fisiologia e Medicina*. Roma, 1931.
5. Greppi, Scotti Douglas e Dondi. Pathologica, 1930.
6. Micheli. *Atti del Congresso di Medicina Interna*. Genova, 1929.
   Parino. *Diagnostica e tecnica di laboratorio*. Napoli, 1931.
7. Simmel, Ergeb. d. inn. Med. und Kinderheil., Bd. 27, S. 507, 1925.
8. Id. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 142, S. 252, 1923.
9. Scotti Douglas. Archivio di Patologia e Clinica Medica, 1931.
10. Scotti Douglas e Dondi. La Clinica Medica Italiana, 1931.
11. Scotti Douglas. *Diagnostica e Tecnica di laboratorio*, 1930.
12. Viola e collaboratori. Folia chimica, clinica e microscopica, 1914.
13. Zoja. Haematologica, 1930.
14. Id. Giornale del medico pratico, 1931.

II.

Clinica Medica Generale della R. Università di Padova.
Direttore: Prof. C. Frugoni

Della possibilità di suscitare sindromi di anafilassi attiva locale.

Dott. Guido Melli, aiuto e docente.

Da quando l'anafilassi dal campo puramente biologico e sperimentale entrò a far parte della clinica, di cui venne a costituire un nuovissimo capitolo, un'obiezione fu sempre opposta all'ammetterne la realtà quale fattore genetico, di svariate manifestazioni morbose; fu apposta cioè la considerazione che negli animali che esperimento l'anafilassi decorre coi caratteri di una sindrome acutissima bene individualizzata, sempre uguale a se stessa, sindrome eminentemente generale, se pure qualche organo e sistema mostra talora di risentirne in modo precipuo. Anche nell'uomo nei casi più tipici, più sicuri, quasi sperimentali di choc anafilattico le cose non sono gran che diverse e le manifestazioni assumono il tipo dello choc assai prossimo a quello degli animali da esperimento, comunque sempre coi caratteri di una sindrome generalizzata, spesso senza alcuna predilezione precisa. Come ammettere allora la riferibilità all'anafilassi di sindromi assai più tenui a decorso cronicizzante, nettamente localizzate ora all'uno ora all'altro limitato distretto? Come ammettere identica la genesi di forme così diverse fra loro quali l'asma bronchiale, il favismo, l'emicrania, gli eczemi, le riniti ed oculoriniti vasomotorie, talune manifestazioni digestive, ecc.?

Bisogna riconoscere che questo quesito fondamentale non ha ancora oggi ricevuta una risposta soddisfacente e va aggiunto che, praticamente parlando, tutti i tentativi di sperimentalmente riprodurre le spontanee sindromi umane sono completamente falliti.

Alcuni AA., senza abbandonare per ciò l'ammesso concetto patogene-

tico, si limitano a riconoscere che bisogna ormai rassegnarsi a non poter più costringere tutte le possibili evenienze nel classico schema dello choc anafilattico della cavia. Altri invece, per chiarire le cose, hanno pensato non potesse esistere vera identità tra fenomeni della spontanea patologia umana e la tipica anafilassi sperimentale, e finirono con l'ammettere che pur dovendosi ascrivere le une e le altre manifestazioni alla stessa famiglia morbosa, in essa dovessero restare distinti. E così sorse tutta una nuova terminologia, e così si parla di fenomeni allergici, di ipersensibilità, di idiosincrasia, atopia, allergia anafilattica ed anafilassi allergica, ecc., ecc. e si sono costituiti gruppi e sottogruppi infiniti. Senza peraltro volere entrare qui nella questione della fondatezza o meno di tali nuove classificazioni, è necessario riconoscere che da esse una vera chiarificazione non è venuta nè poteva venire. Non si è negata la natura anafilattica di numerose forme morbose umane, non si è spiegata la ragione della loro diversità dal quadro classico sperimentale, ma solo, a mascherare la ignoranza nostra dei fatti, si è loro dato un nome; solo, attraverso un nome, si è implicitamente riconosciuta l'esistenza di problemi ancora oscuri, non per questo maggiormente avvicinandosi alla loro interpretazione. Nulla di più.

Il solo tentativo veramente esplicativo è quello che dobbiamo a Bezançon e de Jong e che va per la maggiore. Questi AA. ammettono specie nell'asma bronchiale (ma il concetto loro può essere esteso ad ogni altra forma morbosa di questo tipo) che lesioni preesistenti dell'albero respiratorio (o più generalmente dell'organo che sarà sede di malattia) vengano a costituire ciò che essi chiamano una « spina irritativa », che provocherà la fissazione in sito di un processo, come abbiamo visto, di sua natura generalizzato. La base della dottrina degli AA. francesi è rappresentata dalla constatazione clinica di frequenti lesioni dell'albero respiratorio allo stato asmatico concomitanti e particolarmente essi fermano la loro attenzione alle lesioni nasali (polipi, deviazioni del setto, infezioni delle cavità, ecc.) e a quelle dell'apparato broncopolmonare (piccole lesioni tubercolari, adenopatie, bronchiti ricorrenti, broncopolmoniti, ecc).

Che in realtà, in un gran numero di asmatici, lesioni di questo tipo coesistano è del tutto fuori di discussione, ma d'altro lato va anche osservato che, come giustamente rilevano Frugoni e Ancona, assai di frequente dette lesioni rappresentano un effetto e non una causa dello stato asmatico (1).

---

(1) Frugoni difatti scrive (*Problemi di ipersensibilità in Clinica*. Rif. Medica, 1927): « È poi importante che secondo Duke — e io credo si debba in parte accedere a questo concetto — le ripetute manifestazioni vasomotorie e secretorie da ipersensibilità predisporrebbero ad infiammazione e ad infezione locale sì che attraverso tal meccanismo potrebbero ordirsi conseguenze fisse e alterazioni organiche all'addome come del resto altrove.

Valga come più noto l'esempio dei rapporti asma-bronchiti e asma-polipi nasali. Esso va inteso in duplice modo: 1) nel senso che l'alterata permeabilità da bronchiti pregresse e da anomalie nasali favorisce l'ordirsi di quella ipersensibilità che porta all'asma; 2) nel senso che l'asma con le ricorrenti congestioni e turgori e disturbi vasomotori e secretori delle mucose, dispone e all'infezione bronchiale e dei seni e alla formazione di polipi nasali, che sarebbero allora non che causa, effetto.

Uno stato di poliposi nasale anzi, secondo Duke — ed è a chiedersi se ciò non valga anche per altre regioni — già di per sè dovrebbe far considerare e quindi ricercare un eventuale stato di ipersensibilità, dal che potrebbero venire orientamenti curativi completamente diversi dagli attuali ».

Non va del resto nemmeno taciuto che il constatare la frequente concomitanza di lesioni respiratorie, non vale ancora a fare ammettere fra i due fatti rapporto causale e tanto meno a spiegarlo.

Una sola ricerca sperimentale in questo senso, di notevole interesse, è a nostra cognizione: Arloing, Langeren e Benoit notarono che se si provoca per via tracheale lo choc anafilattico in una cavia normale sensibilizzata, la sintomatologia decorre nella usuale e ben nota guisa, ma in essa invece prevalgono fenomeni bronchiali se la cavia sensibilizzata è portatrice di lesioni tubercolari broncopolmonari sperimentalmente provocate, ed in questo caso tanto se lo choc è dato per via tracheale che per ogni altra via. Esperienza questa di notevole interesse, sulla quale avremo occasione di ritornare più avanti, ed a cui, se è giocoforza attribuire un ben notevole valore probativo, nessuno però se ne può ancora riconoscere, esplicativo.

In un altro modo di vedere (che non ci sembra, come meglio si dirà più avanti, contrastante col precedente, ma anzi con esso passibile di accordo e di integrazione) fu cercata la risoluzione del problema: fu supposta cioè l'esistenza di uno stato di sensibilità non generalizzata, ma localizzata al territorio che sarà sede delle manifestazioni morbose. Il primo accenno a questa possibilità si trova in una breve nota del Silvestri che già nel 1912 pone nettamente il quesito. Questo concetto riappare poi qua e là nella letteratura, incidentalmente menzionato, ma non fu, a mia nozione, mai fatto oggetto di ricerche sperimentali e nemmeno di organiche osservazioni cliniche. Su questo concetto ritornai io più volte sulla scorta di numerosa casistica e di esperienze mie e di altri. Già parecchi anni fa osservavo che la prima questione da porsi era se esistano realmente o meno stati di anafilassi locale e a questa fondamentale domanda cercavo risposta in svariati reperti della letteratura. Sappiamo che il Doerr (e con lui concordano molti autori) autorevolmente sostiene due stadi nel costituirsi di una ipersensibilità, il primo corrispondente al formarsi ad opera e a livello delle cellule degli anticorpi anafilattici, il secondo al deversarsi in circolo di tali anticorpi. Ora se le cose così stanno è evidente che al primo periodo deve corrispondere uno stato di ipersensibilità per lo meno relativamente localizzato. E d'altronde la letteratura è ricca di esempi indiscutibili, mi sembra, di anafilassi locale, anche se per il tempo in cui le osservazioni furono compiute ebbero altra interpretazione, osservazioni, per questo anzi, ancor più probative e genuine. E fra gli altri, esempi tipici di anafilassi locale intestinale nei conigli sono per me le belle osservazioni, compiute nel corso di tentativi di vaccinazione per via enterica, da Fornario come da Courmont e Rochaix, che videro insorgere al posto dell'attesa immunità manifestazioni morbose particolarmente intense e subitanee e quasi esclusivamente a carico dell'apparato digerente.

Del caso dell'anafilassi locale nel coniglio, quale si dimostra nel classico fenomeno di Arthus, non è il caso di parlare, talmente è notorio. Vale viceversa la pena di ricordare, che mentre tale sindrome locale non è dimostrabile in altra specie animale che non sia il coniglio, Arthus ritiene sia essa provocabile nell'uomo, ed interpreta la zona di infiltrazione ed infiammazione, che si forma a volte in sede di iniezione in corso di sieroterapia, come tipico fenomeno di Arthus nell'uomo. E sicuri fenomeni di Arthus nell'uomo, sono quegli indurimenti, quei noduli che si osservano ta-

lora nel corso di trattamento antirabico ed in sede di iniezione e la cui interpretazione esatta dobbiamo a Frugoni e Gargano che ne scrissero con precisione per i primi fino dal 1911. E fenomeni del tutto analoghi sono oggi di osservazione comune nel corso di trattamento insulinico. E Vernoni ci descrive incidenti in corso di sieroterapia rachidiena a prevalente se non esclusiva localizzazione cerebrospinale. Ed ancora in questo gruppo ritengo possa rientrare la bella osservazione di Frugoni e Ancona di un bambino ipersensibile all'albume d'ovo che reagiva ad ogni cutireazione con detto materiale, non solo localmente, ma anche a distanza, con un ponfo d'orticaria sempre ed esclusivamente localizzato al mento. E così in genere tutti i casi delle così dette reazioni solitarie (e cioè di quelle manifestazioni locali e circoscritte, che si ripetono sempre nello stesso punto per azioni generali o a distanza), che altro sono se non l'espressione di una ipersensibilità locale di determinati gruppi di cellule? Ed estremamente simili per non dire identici a queste forme non sono forse quei casi di asma in cui sperimentalmente si riesce (e che ve ne siano è indubitato), attraverso l'iniezione dell'agente della sensibilità, a provocare attacco asmatico? E cosa vuol dire ciò se non che l'antigene introdotto in circolo è stato fissato nell'albero bronchiale e solo qui ha potuto dare choc? Se non che solo o prevalentemente l'albero bronchiale era in istato di ipersensibilità?

E del resto che siano possibili nell'uomo sindromi di anafilassi localizzate ci convince d'altra parte anche la possibilità di attribuire passivamente alla Prausnitz e Kustner una ipersensibilità locale, che come Block ha dimostrato, è talmente istiogena da potersi escidere e trapiantare il tratto di cute ipersensibilizzato, senza per questo provocare perdita di reattività.

Ed infine in questo senso di singolare interesse sono le classiche esperienze di Frugoni sul trasporto passivo degli asmatici. Questo A., trasfondendo in due soggetti siero di un asmatico da causa nota, tutte e due le volte ottenne patente il trasporto dell'ipersensibilità e con essa della cutireattività, ma nessuno dei soggetti presentò fenomeni asmatici o anche soltanto asmosimili. E si noti che uno dei due soggetti riceventi era spontaneamente, asmatico per altra ipersensibilità. Parecchi anni dopo Bastai ripetè identiche ricerche, e le confermò, ma pure avendo potuto constatare che a trasferire l'ipersensibilità possono bastare quantità di sangue assai piccole (8 cc. in un caso) ciò non pertanto in altro soggetto trasfondendo ben 500 cc. di siero (ed il ricevente era un giovinetto), malgrado la vera inondazione serica, ottenne trasporto di ipersensibilità, ma non asma bronchiale. Come interpretare questi casi? Riferiamoci per un momento, come maggiormente dimostrativi, soltanto a quei casi di asmatici da causa nota, in cui la trasfusione di sangue o siero di un soggetto a sua volta asmatico ma per altra causa (2) condizionò attribuzione di identica ipersensibilità, ma non, attraverso ad essa, di asma bronchiale. Io penso che in essi si fossero stabilite due sindromi diverse, sostenute da due ipersensibilità completamente distinte: l'una spontanea attiva e prevalentemente localizzata all'apparato respiratorio, capace di provocare attacchi asmatici; l'altra sperimentale,

(2) Ad esempio in uno dei suoi casi Frugoni iniettò endovena siero di asmatica ipersensibile al pelo ed alla forfora di coniglio, ad un soggetto asmatico per ipersensibilità al pelo ed alla forfora di vaccini.

passiva e generalizzata, capace di provocare cutireattività e forse choc più o meno manifesto per l'iniezione della sostanza asmogena, ma non asma.

Caso sperimentale, ma che mi sembra straordinariamente simile a quello descritto dal Widal, in cui un soggetto spontaneamente ipersensibile a diverse sostanze, rispondeva di fronte ad una, con asma bronchiale all'altra con oculo-rinite e corizza, alla terza con orticaria ed eritema. Caso questo che come altri simili (ed uno fu dato di osservarne anche a me (3) difficilmente può venire interpretato se non si vuole ammettere che ad ogni singola sostanza corrispondesse una particolare zona di ipersensibilità localizzata.

Altri fenomeni troverebbero in questi concetti giusta luce.

Così è indubitato che la maggioranza degli anticorpi, che comunemente si trovano negli animali anafilattizzati, manca negli asmatici. Così mancano le agglutinine, manca la deviazione del complemento, mancano di regola le precipitine benchè alcuni AA. abbiano creduto in qualche caso di osservarle.

Argomenti questi che fecero, e tuttora fanno ad alcuni AA., dubitare della natura anafilattica della forma. Mentre che se si ammette una sensibilizzazione esclusivamente o quasi istiogena e locale, ben si comprende che anche gli anticorpi siano prevalentemente localizzati e quindi solo eccezionalmente riscontrabili in circolo.

Pura ipotesi? Certo, ma forse non completamente infondata e gratuita.

Intanto, siccome abbiamo prima nominati stati assai simili a quelli che ora ci occupano, ma di questi meglio conosciuti, gli stati di immunità locale, vediamo che cosa in tali stati si verifica.

Besredka e collaboratori affermano che negli animali in cui riuscirono a suscitare più intensa ed attiva l'immunità locale (nel caso loro enterica) erano assenti o quasi nel sangue gli anticorpi.

E d'altra parte va ancora ricordato che gli anticorpi anafilattici circolanti nel sangue secondo recenti vedute (Wells) non esercitano una funzione, per così dire, utile nell'esplosione dello choc. Questo, con ogni probabilità avrebbe luogo unicamente o per lo meno sarebbe più violento quando il contatto antigene anticorpo avviene direttamente nelle cellule; e meritevoli di menzione in questo senso sono le recenti (1924) esperienze di Opie che vide che se in un animale sensibilizzato si inietta sotto o meglio intracute l'antigene specifico, questo resta fissato in sede di iniezione dove ha luogo il fenomeno di Arthus; analoga iniezione viceversa in animale normale non provoca che una lievissima e transitoria flogosi e l'antigene passa in circolo. Quindi se abbondanti sono gli anticorpi presenti in circolo, questi legando molto o tutto l'antigene potrebbero neutralizzarne una parte con conseguente mancante o più lieve choc. Questa potrebbe essere

(3) Si trattava di un soggetto ventenne, a famigliarità largamente tarata in senso allergico, sensibile ad un numero veramente cospicuo di sostanze diverse, eczematoso ed asmatico, che presentava inoltre manifestazioni superiori a tipo di oculo-rinite spastica ed ancora ripetutamente manifestazioni generali gravi e preoccupanti a forma di choc. In questo soggetto si potè assodare che solo l'aspirina era capace di suscitare le ricordate manifestazioni generali, solo determinati peli, forfore ecc. potevano risvegliare accessi asmatici, solo il contatto con certi pollini era causa delle crisi oculo-rinitiche. Non fu viceversa mai chiaro se alla ipersensibilità per qualche sostanza ed eventualmente per quale, fossero da ascrivere le manifestazioni cutanee.

anche la ragione secondo alcuni AA. per cui il coniglio, che ha più abbondanti anticorpi in circolo, dà meno facilmente della cavia e meno intenso lo choc anafilattico.

Vediamo d'altra parte che cosa avviene nel coniglio in cui ripetutamente si iniettano nello spessore, della cute. nella medesima sede, piccolissime quantità di siero eterogeneo. Alla decima-dodicesima iniezione fenomeno di Arthus, ma assai spesso l'animale è incapace o difficilmente capace di dare choc grave e mortale, e in questo periodo infatti ha scarsissime precipitine in circolo.

E poichè parliamo del fenomeno di Arthus, un'altra analogia, non priva d'interesse. Fu detto che i pollini non hanno potere antigene, ma si potè poi dimostrare il contrario. Ma si obiettò allora che la sensibilità che si ottiene nelle cavie anafilattizzandole verso il polline è tutt'altra da quella che si riscontra nell'uomo. Nelle cavie infatti si avrebbe specificità di gran lunga superiore. Alexander preparando cavie con estratti pollinici preparati in liquido di Coca, ottenne anafilassi attiva e passiva, ma gli animali trattati con polline di segala reagivano a questo e non al polline di mais, mentre i sofferenti di Heufieber sensibili all'un polline lo sarebbero di regola anche all'altro. Ebbene, Arthus ci dice che il fenomeno di anafilassi locale dei conigli, che da lui prende il nome, non è che scarsamente specifico, potendo essere provocato da sostanze prossime, ma non identiche a quelle usate per sensibilizzare.

Ma lasciamo in disparte la patologia sperimentale e tornando all'uomo vediamo cosa avviene in esso nel corso di un trattamento che può avere qualche interesse anche per l'argomento che stiamo trattando: la vaccinazione antirabica. Il materiale usato per la vaccinazione è indubbiamente un anafilattogeno; lo dimostrano non fosse altro quei casi (Puntoni, Cornwill) in cui alla iniezione casualmente avvenuta in vena, di una minima quantità di esso vaccino susseguirono instantaneamente fenomeni che io non esito ad interpretare di lieve, ma sicuro choc anafilattico (4). Di casi di questo genere fu dato osservarne un paio recentemente anche nella nostra Clinica (Chini). Dunque il vaccino ha sicure proprietà anafilattogene, ma scarse. Scarse, chè gli incidenti anafilattici generali o come tali interpretabili, sono assolutamente eccezionalissimi; mentre, dato il tipo di trattamento che si esegue, assai frequenti dovrebbero essere se si avesse a che fare con materiale a più alto potere antigeno, per es. siero eterogeneo.

Ebbene, nel corso del trattamento è relativamente frequente l'insorgere, dopo un certo numero di iniezioni, di un nodulo, di un indurimento in sede di ogni iniezione, e che si ripete di poi regolarmente ad ogni trattamento successivo. In una parola si ha con una certa frequenza tipico fenomeno di Arthus. Fatto questo la cui prima idonea constatazione ed interpretazione dobbiamo, come fu già ricordato, a Frugoni e Gargano, fin dal 1911. Vi sono precipitine in questi malati? Di regola no; non ne registra la letteratura, ricerche mie inedite lo escludono.

Dobbiamo per questo negare la natura anafilattica della forma? Non credo, e mi conferma in ciò il fatto che di regola pare presente in questi soggetti la reazione di Abderhalden, come vi è di regola la reazione di Si-

(4) Tale è l'opinione anche del CORNWILL, mentre l'Autore italiano inclina verso altra interpretazione.

vori e Rebaudi, (Avezzù) che dalla prima non mi sembra allontanarsi come concetto. In qualche caso io stesso ho potuto nel siero di vaccinati notare assenza di precipitine e presenza del fenomeno di Abderhalden. Dunque anche in questi soggetti, che io ritengo come indubbiamente in istato di anafilassi locale per materiale a scarso potere sensibilizzante, abbiamo assenza di anticorpi in circolo o per lo meno dei più comuni di essi: le precipitine; presenza viceversa della reazione di Abderhalden. Ora non mi pare fuor di luogo ricordare che di tutti gli anticorpi dell'anafilassi (all'infuori di quelli che condizionano il trasporto passivo) uno solo sembra essere costantemente o quasi presente negli asmatici e questo è rappresentato per l'appunto dai fermenti protettivi di Abderhalden. Io ebbi la fortuna di poterli mettere per il primo in evidenza in questi malati. Le mie ricerche dimostrano questa reazione presente praticamente nel 100 per 100 dei casi. Ma se tanti argomenti ci conducono ad ammettere che uno stato di ipersensibilità locale, strettamente istiogeno, è alla base di alcune o tutte le manifestazioni allergiche della patologia umana, come tale particolare ipersensibilità si costituisce? Io supponevo a ciò, anni fa, e in particolare per il caso dell'asma bronchiale, fondamentalmente due meccanismi: uno lo scarso potere antigene delle sostanze asmogene e le minime quantità di esse che giungono nell'organismo nell'unità di tempo; l'altro la particolare via e modalità d'ingresso dell'anafilattogeno, che ritenevo nella grandissima maggioranza dei casi respiratorio.

Era facile ammettere per questi casi, che l'antigene penetrando attraverso l'albero respiratorio finisse coll'indurre in ipersensibilità esclusivamente o prevalentemente questo territorio. Ma già allora e meglio più tardi, l'attenta osservazione clinica mi convinse che casi vi sono indubitabili di tipica asma bronchiale, in cui l'agente morboso tanto come preparante di ipersensibilità, che come scatenante di choc, non penetra nell'organismo per via respiratoria. Ora, per quanto tali casi siano sicuramente rari, tuttavia la loro innegabile esistenza è sufficiente a rendere mal sicura tutta la costruzione fin qui fatta: indispensabile si dimostrava quindi penetrare più addentro nel meccanismo genetico delle forme che qui ci occupano, e tentare di comprendere cosa potesse esercitare verso antigeni pervenuti per qualsiasi via nell'organismo, un'azione di richiamo e fissazione in un determinato distretto. Tutta la costruzione del resto, benchè suffragata di non disprezzabili argomenti indiretti, peccava di eccessiva ipoteticità. Le esperienze, che ora saranno esposte rappresentano appunto il tentativo di dare base sperimentale a quanto supposto.

Le esperienze mie sono di due ordini: ho tentato in un gruppo di ricerche di riprodurre in conigli uno stato di ipersensibilità locale respiratorio e possibilmente manifestazioni asmatiche provocando la sensibilizzazione per via respiratoria, mentre nell'altro gruppo tentai di giungere al medesimo risultato provocando, con modalità che saranno esposte in seguito, il richiamo in sito dell'antigene introdotto a distanza. Ricorreremo al coniglio, nelle nostre ricerche, come il solo animale (oltre l'uomo) comprovatamente capace di dare manifestazioni anafilattiche locali e perchè in questo caso, la scarsa sensibilità anafilattica mi pareva vantaggiosa ai miei fini. Come antigene preferii ricorrere anzichè ad una delle sostanze più comunemente asmogene (quali i pollini, la forfora di cavallo, ecc.) ad uno dei più

tipici e classici anafilattogeni, benchè causa eccezionalissima di asma, il siero di cavallo; e ciò ho fatto perchè mi pareva che un eventuale reperto positivo avrebbe acquisito così un maggiore e più chiaro significato, oltrechè avrebbe potuto dimostrare la realtà di quanto ho già più volte sostenuto e che varrebbe a rinsaldare e rendere più stretta la parentela fra choc anafilattico sperimentale e spontanee manifestazioni umane, e cioè che le sostanze asmogene sono tali non per particolare loro virtù o diversa capacità antigene, ma solamente perchè più diffuse nell'ambiente e quindi più facilmente inalate.

Il concetto del primo gruppo di esperienze fu, come già detto, di riprodurre il più fedelmente possibile il comune insorgere delle manifestazioni asmatiche: provocavo e mantenevo negli animali in esperimento un certo stato infiammatorio delle vie respiratorie e costringevo poi gli animali stessi a vivere in un'atmosfera ricca di antigene finissimamente sospeso. Per provocare uno stato infiammatorio delle vie respiratorie e con esso una maggiore permeabilità delle mucose e facilità quindi di penetrazione dell'antigene, gli animali venivano esposti per alcuni minuti ogni 3-4 giorni, a dei vapori di bromo. Tale esposizione veniva fatta assai semplicemente collocando gli animali in uno stretto cesto metallico a rete, e collocando questo in una cappa chimica ben chiusa e al di sopra di una bacinella contenente alcuni cc. di bromo. Gli animali si lasciavano così per 2-3 minuti circa (fino a quando dimostravano i primi segni di sofferenza) e questo trattamento veniva ripetuto ogni 3-4 giorni. Gli animali venivano poi riportati in una gabbia a pareti di vetro, aperta solo superiormente, alle due estremità della quale erano collocati due piccoli polverizzatori da liquido, di modello usuale, riempiti di siero di cavallo. I polverizzatori a mezzo di una pompa elettrica erano mantenuti in funzione per 3-4 ore la mattina ed altrettanto circa la sera. Durante questi periodi in tutta l'atmosfera in cui gli animali vivevano era sospesa una finissima nebbia di siero. Questo trattamento durò a seconda dei diversi lotti di animali (complessivamente 14) da 30 a 40 giorni.

Durante questo periodo preparatorio nessuno degli animali presentò il benchè minimo accenno a fenomeni sia pure lontanamente asmosimili.

Nel concetto che fosse necessario un periodo di riposo all'istituirsi dello stato anafilattico, fu sospesa l'inalazione di siero per 8-15 giorni. In capo a questo periodo 4 animali furono inoculati con siero per via endovenosa; 4 furono esposti per 10 ore circa ad inalazione di siero di cavallo con la tecnica prima esposta, 4 furono trattati egualmente ma dopo esser stati nuovamente esposti ai vapori di bromo (due animali erano morti nel frattempo). Nessuno fra questi conigli presentò alcun disturbo degno di nota ed in particolare nessuna manifestazione respiratoria. La ricerca delle precipitine eseguita sul siero di taluni di questi animali fu o negativa o positiva a bassissimo titolo (titolo massimo riscontrato in un sol caso 1:50). Quindi ricerche totalmente negative.

Ricerche di questo genere non sono del resto nuove nella letteratura: già nel 1921 Petragnani tentava la sensibilizzazione per via nasale sia a mezzo di sonda, sia costringendo gli animali ad inalare forfora e pelo di montone. Nè con l'una nè con l'altra tecnica il Petragnani riuscì a provocare fenomeni asmatici, dovendosi tuttavia notare che diverse ragioni di

tecnica (e particolarmente l'aver sperimentato su animali a mucosa bronchiale integra) rendevano già a priori poco verosimili dei risultati positivi. Analoga ricerca come già detto fu ripetuta da Arloing, Langeren e Benoit, esperienza essa pure negativa *nella cavia normale*. Ed eguali tentativi, più volte ripetuti da svariati AA. e che omettiamo per brevità essendo i fenomeni osservati quasi sovrapponibili, portarono costantemente a reperti negativi. Farebbero eccezione in questo senso, a nostra nozione, le sole esperienze di Storm van Leeuween, Bien e Varekamp. Questi autori partendo dalle osservazioni di Ancona sull'asma epidemica da biade parassitate da pediculoides ventricosus, hanno posto nel fondo di gabbie, nelle quali erano cavie e conigli del grano infestato da parassiti vari e preventivamente sterilizzato all'autoclave. Dopo un tempo variabile di giorni o settimane, tutti gli animali avrebbero presentato eruzione cutanea pruriginosa e manifestazioni asmosimili. Facendo astrazione per ora da questa osservazione, rimasta unica nella letteratura, la negatività di tutte le altre esperienze mi pareva potesse essere imputata alla normalità dell'apparato respiratorio degli animali usati. È troppo noto infatti perchè valga la pena di insistervi, che nell'uomo che si sensibilizza per via respiratoria, non mancano quasi mai preesistenti lesioni di questo apparato, che ne modificano la permeabilità: da ciò il tentativo mio di avvicinarmi alle evenienze della spontanea patologia umana, mantenendo, come già si è visto, l'apparato respiratorio in istato di cronica infiammazione a mezzo di brevi e ripetute inalazioni di bromo. Altra causa di insuccesso nelle esperienze che mi precedettero mi parve potersi ricercare nell'animale da esperimento scelto: la cavia, estremamente recettiva all'anafilassi per questo appunto si presta meno del coniglio ad esperienze di questo genere, e non risulta inoltre essere capace di manifestazioni di anafilassi locale.

Abbiamo già visto per altro che l'avere ovviato a questi inconvenienti sperimentali, non condusse me a risultati migliori. Io sono tuttavia ben lungi dal concludere, come da altri si fece, che esperienze di questo genere siano capaci di infirmare quanto, tutto un patrimonio di osservazioni cliniche e di ricerche sul malato, indiscutibilmente documentano. Alle mie ricerche non mi sarei sentito di attribuire valore se non nel caso di risultati positivi. Alla loro negatività viceversa non si può riconoscere alcun significato specifico, il che non toglie che non sia facile spiegarle. Io posso solo supporre che il coniglio per diversità costitutiva, male si presti a manifestazioni asmatiche e che, per quanto lungo il periodo preparatorio, esso sia (date le minime quantità di antigene che in tal modo vengono assorbite), troppo breve, come infinitamente più breve esso è della spontanea sensibilizzazione umana che, per costituirsi, talora certamente richiede mesi ed anni. In questo senso val la pena di ricordare la negatività della ricerca delle precipitine; chè, se è vero che queste sono praticamente sempre assenti nelle spontanee manifestazioni umane, e se pure è vero, come già abbiamo ricordato, che agli anticorpi circolanti si tende oggi a fare una parte per così dire non utile e forse anche dannosa, nelle manifestazioni anafilattiche, pur tuttavia l'assenza delle precipitine stesse con ogni sicurezza ci afferma che scarsissimo o nullo fu l'assorbimento di antigene.

Fu per l'appunto quest'ultima constatazione che mi suggerì una nuova modalità sperimentale e cioè di sensibilizzare in un primo tempo per via parenterale degli animali e in un secondo tempo, previa lesione delle vie

respiratorie, costringerli ad inalare l'antigene stesso. Questo feci anche ricordando che la quantità di antigene necessaria a produrre sensibilizzazione è superiore a quella occorrente per scatenare lo choc, che la degradazione di sostanze antigene porta in un primo tempo alla perdita della capacità sensibilizzante e solo successivamente a quella della proprietà scatenante, ed infine ricordando che numerose sostanze esistono (semi-antigeni o apteni) capaci solo di entrare in reazione con gli anticorpi, non di suscitarli. Già anni fa del resto nell'esporre altre ricerche mie sul valore della via d'ingresso dell'anafilattogeno, consideravo le manifestazioni asmatiche come sindromi di anafilassi locale, ma secondo due modalità diverse. In un caso, come già ho esposto, ritenevo che l'asma esplodesse in quanto espressione di ipersensibilizzazione localizzata esclusivamente all'apparato respiratorio. È evidente che ove questa possibilità si verifichi, qualunque sia la via d'introduzione dell'antigene solo ed obbligatoriamente il territorio respiratorio può reagire. L'altra possibilità che io affacciavo allora (del resto non del tutto nuova nella letteratura) era che l'accesso asmatico potesse verificarsi anche in un soggetto in istato di generalizzata ipersensibilità, condizionatamente all'ingresso per via respiratoria dell'antigene. Io supponevo, sulla scorta di numerose osservazioni cliniche, che il penetrare per tale via dell'antigene, in quantità necessariamente modeste, potesse far sì che le manifestazioni si presentassero e si esaurissero esclusivamente in sede respiratoria, simulando così uno stato di ipersensibilità localizzata. Le esperienze che saranno ora riferite rappresentano appunto un tentativo di dare base sperimentale a questa supposizione.

Un lotto di conigli fu sensibilizzato con siero di cavallo somministrato per via endovenosa ogni 3-4 giorni alla dose di 2 cc. per volta. Furono praticate da 10 a 14 iniezioni. Un dosaggio approssimativo delle precipitine ci dimostrò un titolo elevato di queste (in media circa 1:10.000). Dopo un periodo di riposo di 15-18 giorni cinque animali così preparati furono esposti come di consueto per alcuni minuti ai vapor di bromo insieme a quattro animali nuovi (controlli). Il giorno successivo tutti gli animali furono posti nella già descritta gabbia a pareti di vetro, nella quale funzionavano i ricordati atomizzatori, preparati con siero di cavallo. Già dopo pochi minuti il gruppo di animali sensibilizzati si distinguevano nettamente per la loro attitudine dal gruppo degli animali controlli. Mentre questi ultimi apparivano del tutto indifferenti, mangiavano, si muovevano vivacemente per la gabbia, ecc., gli animali trattati all'inizio dimostrarono segni di inquietudine, sembravano cercar rifugio ora nell'uno ora nell'altro angolo della gabbia, in preda a notevole agitazione. In capo a mezz'ora o un'ora tutti gli animali di questo gruppo si erano fatti più abbattuti, si erano immobilizzati negli angoli della gabbia, rifiutavano il cibo, taluno aveva presentato insistente grattamento del naso, tutti erano sensibilmente polipnoici, in nessuno per altro il respiro assunse caratteristiche particolari e degne di menzione. Tuttavia la sintomatologia si limitò a quella fin qui esposta. Una ulteriore permanenza nelle ricordate gabbie non aggravò, nè marcò per nulla il quadro descritto, anzi dopo qualche ora questo parve gradatamente attenuarsi. In complesso quindi risultati modesti sì, ma non disprezzabili e per la loro costanza in tutti gli animali e la netta diversità di comportamento dal gruppo controllo, da ritenersi come sicuramente acquisiti. Ma

quale il loro significato? Io non ritengo di potere affermare di aver riprodotto fenomeni di tipo asmatico ad onta della costante e ben manifesta polipnea. Infatti si può ben supporre che quanto gli animali presentavano fosse da riportare ad uno choc anafilattico in embrione rimasto in limiti modestissimi, perchè relativamente lenta ed assai modesta fu l'assunzione dell'antigene. Non bisogna dimenticare che la dispnea fa parte di qualunque choc anafilattico, benchè nei casi nostri essa fosse sicuramente preponderante sulla scarsa sintomatologia generale. Tuttavia l'ipotesi di una maggiore accentuazione dei fenomeni respiratori per dato e fatto della via di reintroduzione dell'anafilattogeno, pur non potendo ritenersi provata, mi pare tutt'altro che da scartarsi ed anzi da ritenersi forse come la più verosimile.

In complesso quindi risultati non disprezzabili, ma ben lungi dall'essere dimostrativi. Pertanto, sempre perseguendo lo stesso scopo, mi rivolsi ad altra tecnica profondamente diversa da quelle fin qui usate e, riteniamo anche, del tutto nuova nella letteratura dell'argomento. All'intelligenza di quanto verrò esponendo è indispensabile qualche chiarificazione preventiva.

Di data relativamente recente è l'inizio dello studio sulla distribuzione nell'organismo dei colloidi in esso introdotto e dei modi che permettono di influire su tale distribuzione. Fin dal 1914 Sabatini aveva osservato che i colloidi minerali iniettati endovena in prevalenza si fissavano dove all'animale erano stati applicati lacci contentivi. Già precedentemente del resto era stata vista irregolare distribuzione di colloidi iniettati endovena per alterazioni di circolo sperimentalmente indotte (Ragovitz, 1885) o spontaneamente verificatesi (Goldmann, 1909). Assai più tardi (1921-24) Okuneff intraprese lo studio sistematico della possibilità di ottenere fissazione di colori colloidali introdotti in circolo, alterando con diversi procedimenti la permeabilità dei capillari di una determinata sede e le ricerche sue trovarono piena conferma in quelle del 1923 di Seyderhelm e Lampe. Infine nel 1927-28 l'argomento fu ripreso in completo esame da Spagnol che dimostrò tra l'altro potersi ottenere fissazione in sito di colloidi circolanti con applicazione durata pochi secondi, di taluni anestetici quali etere, cloroformio, cloruro di etile, ecc., essendo già noto da precedenti ricerche di Krogh 1921), riconfermate poi nel 1927 da altre di Landis che queste sostanze alterano notevolmente la permeabilità capillare anche di fronte a sostanze altamente colloidali. Le ricerche sul fenomeno nuovo così messe in evidenza — e che in Italia va spesso sotto il nome di « fenomeno di Spagnol » — si estesero subito notevolissimamente. Senza fare un'esposizione dettagliata della letteratura di questo argomento, esposizione che risulterebbe qui fuor di luogo, basti ricordare che ogni organo può essere sede del fenomeno (Clauser l'osservò per l'utero, Antonibon per la retina, Salvioli e Oselladore (5) per il peritoneo, muscoli, Spagnol per i polmoni, ecc.) e che quasi ogni stimolo può essere efficiente a provocarlo. Abbiamo già visto che Spagnol lo otteneva per applicazione di anestetici, Salvioli e Oselladore per esposizione all'aria del peritoneo, per causticazioni, per incisioni, irradiazioni, ecc., Sabatani per applicazione di lacci, Ragovitz e Gold-

(5) Questi AA. tuttavia ricorsero non ad un colloide, ma ad una finissima sospensione, l'inchiostro di China, ed osservarono la deposizione dei granuli intravasale, e non, come nel caso dei colloidi, extravasali.

mann per alterazioni di circolo, Okuneff per stimoli termici, per irritazione meccanica, piccole scarificazioni, ecc. Particolarmente interessanti in questo senso le osservazioni di Chini della nostra Clinica che ottenne fissazioni colloidali con un metodo, per così dire più fisiologico, e cioè per azione dell'acido urico o dei suoi sali. Resta comunque assodato che praticamente qualsiasi tessuto dell'organismo può divenire sede di una elettiva fissazione di colloidi e che quasi ogni genere di stimolo, fisico, chimico, meccanico, ecc., purchè di una certa intensità, può essere capace di condizionare il fenomeno stesso. Quanto alle sostanze capaci di fissarsi nel modo descritto sono queste tutte le sostanze colloidali, *purchè provviste di carica elettronegativa.* Su questo punto la letteratura è del tutto concorde; tuttavia anche fini sospensioni granulari possono seguire la medesima sorte e fu già ricordata l'osservazione di Salvioli e Oselladore relativa all'inchiostro di china, ricerche che i medesimi autori estesero poi con eguale esito a sospensione di germi (6). Indagini in questo senso non erano per altro mancate anche in passato e da esse e da altre più recenti pare si possa concludere che non solo dette sostanze elettivamente possono venir fissate nelle sedi più diverse a mezzo dei più diversi stimoli flogogeni, ma che essi stimoli siano anche efficienti a trattenere più a lungo in sede le sostanze ivi richiamate. Tutta una serie di esperienze antiche e recenti depone in tal senso: così Pawlowsky già nel 1909 osservava che il passaggio in circolo di stafilococchi iniettati nella cavità articolare del ginocchio precedentemente infiammato, è ritardato o anche abolito; e nel 1910 Issayeff ripetè eguale osservazione per iniezioni intraperitoneali; più recentemente analoghe esperienze furono riprese da Opie prima con streptococchi emolitici iniettati sottocute, poi con colori colloidali, giungendo ad identiche conclusioni, conclusioni recentemente confermate in pieno da accurate ed esaurienti rierche di Menkin che sperimentò con colori colloidali ed anche con inchiostro di china. Infine Okuneff si preoccupò di stabilire un rapporto tra il momento d'introduzione del colloide e l'applicazione dello stimolo flogogeno ed afferma che se lo stimolo è apportato contemporaneamente all'introduzione del colloide, il riassorbimento è non già più lento. ma più rapido e che invece esso appare costantemente rallentato se l'applicazione avvenne circa 12 ore dopo; si deve tuttavia osservare che queste conclusioni appaiono in relativa antitesi con alcune delle prime esposte.

Nelle ricerche fin'ora ricordate è fatta tuttavia astrazione dalle proteine che viceversa per ragioni evidenti hanno il massimo valore nei fenomeni biologici. Numerosi autori però e così, ad es. Spagnol, chiaramente affermarono il concetto che il fenomeno che ora ci occupa è da ritenersi comune a tutti i colloidi elettronegativi. Fra questi quindi a priori doveva supporsi rientrassero le proteine, colloidi, com'è noto, anfoliti, e quindi al Ph medio

(6) A questo proposito è interessante rilevare che le particelle in sospensione, tanto dell'inchiostro di China, quanto di emulsioni della quasi totalità dei germi, quanto infine di altre sospensioni che furono sperimentate con buon esito in questo senso, sono tutte provviste di carica elettronegativa. Quindi la elettronegatività sembra condizione essenziale: secondo ogni verosimiglianza come i colloidi elettropositivi si dimostrano indifferenti di fronte al richiamo degli stimoli ricordati, così è probabilissimo si comportino le sospensioni elettropositive Parrebbe se ne dovesse dedurre l'importante concetto che non lo stato colloidale. ma la carica elettrica condiziona il richiamo di cui stiamo trattando.

del sangue elettronegativi. Malgrado ciò la maggioranza degli AA. fin qui citati, ai colloidi proteici non accennano e non sembrano averli avuti presenti. Tuttavia ricerche simili, a molte delle ricordate precedenti, su questo punto non erano mancate, benchè probabilmente ai citati autori passate inosservate. Già nel 1920 Auer aveva visto che se ad un coniglio sensibilizzato, contemporaneamente all'iniezione scatenante data per via endovenosa, endoperitoneale o sottocutanea, si spennella con xilolo un padiglione auricolare, questo si fa sede di intensa flogosi a tipo evidentemente di fenomeno di Arthus (fenomeno di Auer). Il fatto veniva interpretato attraverso l'azione vasodilatatrice e permeabilizzante dello xilolo, con conseguente localizzato accumulo dell'antigene. Più recentemente Menkin (1930), confermato il fenomeno di Auer, ne estese la portata, osservando che proteine eterogenee circolanti si fissano in maggior quantità in zone in preda a flogosi ed in queste permangono più a lungo e da tali osservazioni trae interessanti illazioni per la patologia umana.

Abbiamo quindi in queste ricerche, di indubitabile altissimo interesse, la conferma di quanto già a priori si poteva supporre e cioè che le proteine eterogenee seguono la medesima sorte degli altri colloidi elettronegativi, ed il fenomeno di Auer ci dice che è possibile localizzare ad un determinato territorio lontano, le manifestazioni anafilattiche dovute ad uno stato di ipersensibilità generale.

Questo reperto però, per quanto interessante, è ancora qualche cosa di assai diverso dal riuscire ad ottenere uno stato di ipersensibilità strettamente istiogeno e locale: come ho già detto Auer limita ad un determinato distretto le manifestazioni di uno stato di ipersensibilità generalizzata, non suscita uno stato di anafilassi locale. Al tentativo di ottenere ciò sono dedicate le esperienze che seguono.

In un primo gruppo di ricerche ho cercato di convincermi seguendo quanto già aveva fatto Menkin, che realmente si può avere la fissazione in un determinato distretto di proteine eterogenee iniettate in circolo. A questo scopo ad alcuni conigli fu rasato il pelo sull'addome un paio di giorni prima dell'esperienza: è importante che la rasatura sia fatta in modo da non irritare la pelle e che tra quest'atto e l'esperienza vera e propria, intercorrano non meno di 48 ore; trascurando queste precauzioni si rischia che tutto il tratto di cute rasato si faccia sede di elettiva fissazione colloidale.

A due animali così preparati furono iniettate nella vena marginale dell'orecchio rispettivamente 10 e 5 cc. di siero di cavallo. Contemporaneamente all'iniezione su un'area laterale dell'addome (della grandezza di circa una moneta di 10 lire) fu applicato per circa un minuto un batuffolo di cotone impregnato di etere. Circa 30 minuti dopo terminata l'iniezione, gli animali furono sacrificati per dissanguamento. La zona cutanea su cui si era fatta l'applicazione eterea fu escisa ed egualmente fu fatto per altra zona cutanea esattamente simmetrica, ma non trattata. I frammenti di cute furono pesati, finemente triturati, pestati in mortaio col doppio del loro peso di soluzione fisiologica e poi il tutto raccolto in garza e spremuto fortemente attraverso un torchietto. La soluzione così ottenuta venne infine centrifugata fino a completa limpidità; tale soluzione noi abbiamo considerato come un estratto cutaneo diluito a 1:3. Questi estratti e successive diluizioni di essi abbiamo cimentati con un siero di coniglio anti-cavallo precipitante a

forte titolo (circa 1:8000). I reperti ottenuti e che si troveranno in dettaglio insieme ad altri nella tabella più oltre riportata sono meritevoli di qualche commento: essi provano in modo irrefutabile che le proteine eterogenee circolanti seguono esattamente le stesse leggi stabilite per i colloidi elettronegativi in generale e ci provano inoltre che al contrario di quanto da taluni si era sostenuto, tale fissazione di colloidi non è apparente, non è dovuta ad uno « smescolamento » del colloide nella zona trattata, ad una sua flocculazione, comunque ad un mutamento del suo stato fisico, che renda il colloide stesso più appariscente pur non essendo in detta zona in concentrazione realmente superiore che in altre, ma da ascriversi ad una reale ed elettiva sua disposizione nella zona permeabilizzata, ad una in detta sede maggiore concentrazione. Un altro fatto mi pare degno di rilievo ed è questo che mentre nella zona trattata identica è la concentrazione in proteina eterogenea, sia nel caso in cui furono introdotti 10 cc. di siero che quando se ne iniettarono solamente 5, nelle due zone controllo una differenza da un caso all'altro sembra chiaramente visibile. Dico sembra, chè è noto non potersi attribuire valore probativo assoluto alla reazione precipitante a basso titolo, per la possibile presenza di precipitine aspecifiche, e non assoluta obbiettività del metodo. Comunque il dato mi parve meritevole di ulteriori ricerche. Queste furono eseguite iniettando ad una serie di animali (precedentemente rasati, come fu detto) dosi scalarmente decrescenti di siero. Per essere sempre e rigorosamente nelle medesime condizioni si completò ogni volta la quantità di siero da iniettare a 10 cc. a mezzo di soluzione fisiologica. Per il resto la tecnica fu identica a quella precedentemente descritta. I risultati sono riassunti nella seguente tabella.

TABELLA.

N.	Siero di cavallo iniettati ecc.	Pelle trattata Precipitine	Pelle non trattata Precipitine	Controllo
1	10	1 : 48	1 : 12	0
2	5	1 : 48	1 : 6	0
3	2,5	1 : 48	1 : 6	+ —
4	1	1 : 24	0	+ —
5	1	1 : 12	0	0
6	0,5	1 : 24	0	0
7	0,5	1 : 36	0	0
8	0,2	1 : 3	0	0
9	0,1	0	0	+ —
10	0,1	0	0	0

Malgrado una certa irregolarità di reperti quali in una ricerca di carattere biologico, specie se si è costretti a ricorrere a diversi animali, è inevitabile e facile rilevare un singolare comportamento delle cose. Parrebbe che la quantità di siero che va a fissarsi nella zona cutanea trattata, sia fino ad un certo punto indipendente dalla quantità assoluta di siero introdotta nell'organismo; parrebbe quasi che la quantità di siero fissata rappresenti

in un certo senso una costante, che la zona cutanea trattata, in altre parole, si appropri di tutto il siero di cui può appropriarsi in virtù del trattamento subito, fino ad un certo punto indipendentemente dalla maggiore o minor quantità di materiale a disposizione. Viceversa il contenuto di proteine eterogenee della zona cutanea non trattata (controllo) decorre praticamente parallela alla quantità di siero introdotta.

Accertato questo fatto scegliemmo per le esperienze successive la dose di 0,5 cc. per ogni iniezione preparante, come quella ancora capace di dare un bene evidente accumulo proteico nella zona trattata, mentre nei rimanenti tessuti (almeno nella prima mezz'ora) la proteina eterogenea si raccoglie in quantità così modeste da non essere rilevabili a mezzo di un siero precipitante a titolo elevato. Solamente per comodo di manualità la diluizione con soluzione fisiologica del siero da iniettarsi, fu ridotta ad un totale di 2 cc.

Ed eccoci alle esperienze: un gruppo di 5 conigli (rasati come di consueto e previa la solita applicazione di etere) ricevette a giorni alterni una iniezione endovenosa di 0,5 cc. di siero di cavallo diluito a 2 cc. con soluzione fisiologica.

In tutto vengono praticate da 10 a 12 iniezioni. Si lasciano poi gli animali in riposo per 12 giorni circa e a 4 di essi viene poi praticata, senza applicazione di etere, un'iniezione endovenosa di 2 cc. di siero puro. Al 5° animale (controllo) vengono iniettati invece 2 cc. di siero umano. Infine altri due animali vengono preparati in modo identico agli altri, ma iniettando solo soluzione fisiologica. Questi due animali non presentarono alcuna alterazione. Dei cinque animali trattati col siero due, rispettivamente verso la settima ed ottava iniezione, cominciarono a presentare in sede di applicazione eterea, un certo ispessimento del derma, che ricompare e si fa sempre più marcato alle iniezioni successive fino a condurre in un animale alla formazione di un nodulo duro, ben rilevato e chiaramente apprezzabile, nell'altro pure ad un nodulo e di più ad un alone intensamente iperemico. Quest'ultimo animale fu quello tenuto poi per controllo e reiniettato con siero umano: nessuna manifestazione degna di rilievo seguì a questa iniezione. Degli altri 4 animali reiniettati con siero di cavallo, tre, in un tempo variabile da mezz'ora a due ore, presentarono netta infiammazione della zona preparata, infiammazione che nelle ore successive andò aumentando, più o meno, fino a raggiungere il suo massimo in tempo variabile da 6 ore a 2 giorni circa. In due di questi animali la manifestazione completamente estrinsecata consisteva in una infiltrazione edematosa di consistenza lardacea, nettamente rilevata e circondata da un vasto alone iperemico.

Nel terzo animale, oltre a queste manifestazioni si formò al centro della infiltrazione una piccola escara poco profonda (grossa circa come un pisello) che guarì in 7-8 giorni. Il 4° animale di questo gruppo infine non presentò che una lievissima e transitoria iperemia.

I risultati sono così chiari che abbisognano di ben pochi commenti: tre volte su quattro (o quattro volte su cinque se si vuol tener conto anche dell'animale che poi servì da controllo, ma che già durante il periodo di trattamento preparatorio aveva presentate ben evidenti manifestazioni) il trattamento ideato condusse ad una netta e bene evidente ipersensibilità localizzata e, ciò che è notevole, sensibilità stabilitasi lontana dal punto di

iniezione. Per ragioni imprecisabili tale manifestazione mancò o fu appena accennata in un animale. I controlli infine tassativamente escludono qualsiasi azione di per sè sola perturbatrice delle applicazioni di etere o dell'iniezione di proteine eterogenee.

Questi primi assai incoraggianti risultati ci indussero a ripetere con questa tecnica tentativi di sensibilizzazione locale respiratoria nell'intento di vedere se si poteva arrivare a fenomeni di tipo asmatico. A queste esperienze furono adibiti 25 animali: 7 morirono per cause varie in corso di trattamento e 18 si poterono portare fino in fondo. L'esperienza fu eseguita nel seguente modo. Ai conigli veniva fatto inalare dell'etere in quantità sufficiente a produrre narcosi profonda per la durata di parecchi minuti. Essendo l'animale ancora in narcosi gli veniva praticata iniezione endovenosa di cc. 0,5 di siero di cavallo. Le iniezioni anzichè a giorni alterni furono praticate ogni 3-4 giorni nel timore che le narcosi ripetute finissero per uccidere l'animale. In tutto furono praticate da 11 a 14 iniezioni. Dopo un periodo di riposo di circa 15 giorni tutti gli animali furono reiniettati per via endovenosa con 2 cc. di siero di cavallo e senza inalazione di etere. Di 18 animali 17 non presentarono che sintomatologia assai modesta: tutto si limitò ad una certa irrequietudine, ad un notevole stato di abbattimento, ed infine ad una marcata polipnea, ma senza alcun carattere particolare. Il 18° animale invece presentò manifestazioni assai più rilevanti; va peraltro osservato che proprio per questo animale non sono in grado di riportare i dati esatti del trattamento subìto, chè questo fu in ordine cronologico il primo animale su cui si sperimentò, a titolo di orientamento e quindi senza alcuna precisione. Comunque, immediatamente dopo l'iniezione scatenante l'animale si mostrò in preda a gravissima agitazione. Dopo pochi secondi si accasciò sul treno posteriore restando eretto sulle zampe anteriori, il respiro si fece frequentissimo da prima, rallentando in seguito fino quasi a raggiungere il ritmo normale, ma contemporaneamente assunse un carattere stertoroso, sibilante, evidentemente faticoso, nettamente diverso da quello che gli altri animali presentarono; questo accesso che non esito ad affermare avesse tutte le caratteristiche esteriori d'un tipico accesso asmatico, si prolungò per una decina di minuti; a questo momento dato che i fenomeni parevano tendere a diminuire, praticai una seconda iniezione endovenosa di 2 cc. di siero. Quasi immediatamente l'animale si accasciò al suolo, presentò qualche lievissimo fatto convulsivo e morì in pochi minuti. Abbiamo già visto che in ripetuti tentativi non riuscii più a riprodurre un quadro di questa evidenza.

Data quindi l'incertezza della maggior parte dei reperti e che non mi sentivo autorizzato a concludere nulla sulla scorta di un solo caso, tentai infine in un ultimo gruppo di animali di portare l'etere nell'albero respiratario anzichè per inalazioni direttamente per contatto. A questo scopo circa 1/2-1 cc. di etere in parte emulsionato in 2-3 cc. di acqua veniva con una siringa, munita di un ago curvo, spinta violentemente endotrachea, subito prima dell'iniezione preparante di siero di cavallo, eseguita con le solite modalità. L'altissima mortalità degli animali così trattati mi permette di riferire solamente su due conigli che al trattamento stesso sopravvissero. Questi ebbero complessivamente sette iniezioni preparanti praticate a 3-4 giorni di distanza l'una dall'altra. Un'iniezione scatenante fu eseguita dopo 15 giorni

di riposo, sempre per via endovenosa alla dose di 2 cc. e naturalmente ad animale sveglio e senza trattamento preventivo con etere. Ambedue gli animali subito dopo l'iniezione si fecero agitati, in preda ad evidente malessere; quasi subito comparve una dispnea marcatissima ed evidentemente penosa benchè il respiro estremamente frequente non fosse per nulla rumoroso, nè avesse particolari caratteri; questo stato di cose si prolungò per quasi un'ora e gli animali poi si rimisero gradatamente. Per controllo i medesimi due animali furono, a distanza di parecchi giorni, reiniettati con la medesima dose di siero di cavallo, ottenendosi un quadro del tutto sovrapponibile a quello ora descritto. Una iniezione viceversa di siero umano non dette luogo ad alcuna manifestazione.

È ancora degno di nota il fatto che nessuno dei 18 animali sensibilizzati in narcosi, nè di questi ultimi due e nemmeno dei 5 preparati con applicazioni cutanee di etere, presentò choc anafilattico o comunque manifestazioni generali degne di rilievo. Ora è vero che il coniglio non è l'animale di scelta per l'anafilassi, è vero che in esso lo choc può presentarsi o mancare con grande irregolarità, è vero infine che non abbiamo eseguiti controlli in questo senso opportuni, tuttavia resta innegabile il fatto che in 25 conigli trattati nel modo più idoneo, secondo gli schemi classici, per ottenere lo choc anafilattico, nessuno mostrò nemmeno accennata tale manifestazione. Ora benchè non ci sia possibile al momento nessuna affermazione precisa, ci sembra che la negatività dei nostri reperti sia troppo assoluta per poterne imputare solamente il caso. Questa osservazione sarà fatta oggetto di ulteriori ricerche.

Comunque, facendo astrazione per il momento da questo ultimo punto, ritengo di aver dimostrato che applicazioni di etere (e così certamente di innumerevoli altre sostanze) condizionano un richiamo ed una fissazione ed un più lungo soggiorno in sito di proteine eterogenee circolanti; che tale fenomeno è capace di indurre in ipersensibilità unicamente e specificamente il limitato tratto di tessuto stimolato, di modo che tale territorio ad esso solo reagirà poi alla reintroduzione, comunque avvenuta, dell'antigene specifico. Quanto alla possibilità di suscitare in questa guisa manifestazioni asmatiche, non volendo tener conto di un reperto isolato e per ragioni di tecnica non perfettamente attendibile, bisogna riconoscere che le mie esperienze sono assai meno dimostrative. Facendo astrazione dal già ricordato caso, nessuno degli animali presentò manifestazioni tali da potersi assimilare all'asma bronchiale umana. Tutti però indubbiamente presentarono segni di sofferenza a carico dell'apparato respiratorio e particolarmente una polipnea, ora più ed ora meno intensa. È possibile che diversità di struttura anatomo-fisiologica, rendano impossibili od estremamente rare nel coniglio manifestazioni più prossime alla vera asma bronchiale, manifestazioni che, com'è noto, spontaneamente almeno, si manifestano quasi solo nella specie umana.

Comunque appare bene evidente, specie dopo quanto fin qui esposto, che le ricordate esperienze devono, mutatis mutandis, avere una esatta corrispondenza nella patologia umana. Ho ricordato che praticamente ogni stimolo flogogeno anche il più tenue, può portare a fissazione di colloidi elettronegativi. Ho ricordato tutta una serie di sostanze capaci di eguali risultati attraverso stimoli flogistici così modesti da dover essere ammessi più per

considerazioni teoriche che per constatazione diretta. È ora ovvio che la serie di sostanze in questo senso attive deve di necessità essere assai più lunga di quanto non sia oggi noto. È quindi estremamente verosimile che parecchie sostanze del ricambio materiale normale o patologico possano influire sulla distribuzione di proteine eterogenee penetrate in circolo. Val la pena di ricordare a questo proposito che, come abbiamo visto, Chini nella nostra Clinica riuscì a dimostrare azione fissatrice verso i colloidi esercitata dall'acido urico, osservazione questa di notevole interesse anche forse per l'argomento che stiamo trattando, specie se si ricorda che da molte parti oggi si tendono ad interpretare gotta ed artritismo come manifestazioni allergiche, e se si tiene presente che una secolare osservazione clinica credette di rilevare una parentela tra diatesi urica ed asma bronchiale (ed in genere quelle che oggi vanno sotto il nome di malattie allergiche), tanto che ancora oggi vi è chi parla dell'asma come di un equivalente respiratorio della gotta. D'altra parte gli stimoli flogogeni possibili nell'organismo sono infiniti e non vi è sede che non possa venirne colpita; ed anche qui la così spesso precorritrice osservazione clinica ci soccorre con la nozione frequente di forme asmatiche insorte in colpiti da gas tossici, in soggetti che vivono in atmosfera resa irritante da pulviscoli ed emanazioni varie, ed infine ben nota è la precedenza di forme acute o croniche dell'apparato respiratorio all'iniziarsi dell'asma. E qui val la pena di ancora ricordare la bellissima esperienza di Arloing, Langeren e Benoit che, mentre mai col meccanismo dello choc anafilattico ottennero asma in animali normali, comunque trattati, questa riuscirono a provocare in cavie portatrici di lesioni tubercolari a livello dell'apparato respiratorio. Troppo evidente mi sembra che in questi casi la flogosi tubercolare avesse agito, come ogni altra flogosi, richiamando in sito l'antigene circolante.

Da queste constatazioni dunque l'antico e forse impreciso concetto della spina irritativa di Bezançon e de Jong non viene abbattuto, ma integrato e chiarito. I due concetti della spina irritativa e della ipersensibilità localizzata, non stanno più quindi in opposizione, ma vicendevolmente si integrano e si completano. Una qualsiasi lesione cronica può costituire lo stimolo infiammatorio che preparerà lo stato di ipersensibilità locale o che localizzerà le manifestazioni di una ipersensibilità generalizzata. Potrà infine anche mancare la « spina irritativa » nella sua più grossolana e più facilmente constatabile esteriorità, ed essere viceversa sostituita da difetti di circolo, da accumulo abnorme di particolari (puramente ipotetici e per ora ignoti) elementi del ricambio materiale, ecc. Ed è ancora evidente che quanto abbiamo detto sino qui non è solamente riferibile all'asma bronchiale, cui facemmo più frequente richiamo, come alla sindrome meglio studiata di questo gruppo, ma eguale supposizione può estendersi ad ogni forma morbosa che rientri nella famiglia delle malattie allergiche. Anzi, forse anche fuori di questo gruppo tali concetti possono trovare applicazione: la ben nota constatazione che nei portatori di lesioni tubercolari un trauma, ad es. di un ginocchio, può ivi fissare il bacillo di Koch, che l'inizio di una polmonite è così frequentemente preceduto da una perfrigerazione, da una forma catarrale banale, in qualche caso da un trauma, che il lato pneumotoracizzato può essere facilmente sede di infezioni da germi banali, anche all'infuori di ogni inquinamento ab extrinseco e tanti e tanti altri fatti del ge-

nere che troppo lungo sarebbe ricordare, in una parola quasi l'intero concetto del locus minoris resistentiae, potrebbe forse trovare più completa e convincente spiegazione inquadrato nei concetti ora esposti.

Naturalmente non può essere lecito per ora spingersi tanto lontano e meglio vale tenersi aderenti alla nuda obbiettività dei fatti, ma tuttavia queste varie possibilità esplicative, che naturalmente si affacciano alla mente, meritano forse considerazione, se non ancora come ipotesi logiche, almeno come possibilmente proficui indirizzi di lavoro.

RIASSUNTO

1) Tentativi di provocare sensibilizzazioni locali respiratorie e di conseguenza sindromi asmosimili a mezzo di prolungate inalazioni di albumine eterogenee in animali in cui era mantenuto uno stato flogistico broncopolmonare, non condussero a risultato.

2) Tentativi condotti con eguale tecnica di localizzare all'apparato respiratorio le manifestazioni di uno stato di ipersensibilità generalizzato, portarono a manifestazioni respiratorie di modesta entità.

3) Proteine eterogenee circolanti, possono essere fissate in un determinato distretto mercè stimoli flogistici di qualsiasi natura; da questo punto di vista quindi le proteine eterogenee si comportano in modo identico ad ogni colloide elettronegativo.

4) La fissazione così ottenuta di proteine eterogenee (che può facilmente essere messa in evidenza a mezzo di reazioni precipitanti) viene a costituire un vero e proprio e notevole accumulo di essa proteina. L'entità di tale accumulo rappresenta in certo qual modo una costante, dipendente forse dall'entità dello stimolo, ma fino ad un certo punto indipendente dalla quantità totale di proteine eterogenee nel singolo caso circolanti nell'organismo.

5) Il ripetersi nella medesima sede di tale accumulo di proteine eterogenee ottenuto con detta tecnica, (e verosimilmente il loro più lungo permanere ivi), ove sia stata scelta opportunamente la dose di antigene introdotta, è efficiente a indurre la zona trattata e solamente questa, malgrado la sua distanza dal punto di inoculazione dell'antigene, in istato di anafilassi attiva e strettamente localizzata. A successive reintroduzioni dell'antigene specifico, eseguite senza alcuna particolare manualità, si ha risposta anafilattica solamente ed esclusivamente limitata a detta zona a tipo di fenomeno di Arthus.

6) Tentativi di indurre con eguale tecnica in stato di ipersensibilità localizzata l'apparato respiratorio, e quindi possibilmente a fenomeni di tipo asmatico, condussero costantemente ad intensa polipnea, in casi singoli a fenomeni più prossimi a manifestazioni asmatiche.

7) Degli animali anafilatticamente preparati in narcosi o con applicazioni cutanee di etere, nessuno rispose alla iniezione scatenante praticata per via endovenosa e con le modalità usuali, con choc o comunque con fenomenologia generalizzata. Questo punto sarà fatto oggetto di ulteriori ricerche.

8) Le esperienze descritte mentre riconfermano la realtà del supposto intervento di uno stato di anafilassi localizzata istiogena nella genesi delle manifestazioni asmatiche ed in genere del multiforme quadro clinico delle malattie allergiche, e tale meccanismo rendono più chiaro, riconfermano

anche la dottrina della cosidetta « spina irritativa » e tra questa e quella della sensibilità locale gettano un ponte di passaggio. I concetti che dalle esperienze esposte scaturiscono, non solo rendono più facilmente ed integralmente comprensibile la patogenesi delle malattie allergiche, ma anche sono forse efficienti di più ampio significato esplicativo, e possono forse portare a ben diversa interpretazione di molte sindromi cliniche, e forse illuminare di nuova luce il concetto del « locus minoris resistentiae ».

BIBLIOGRAFIA

ARLOING, LANGEREN e BÉNOIT. Bulletin de l'Ac. de Méd., 17-X-1922.

ANCONA. Policlinico, Sez. Med., 1925.

ANTONIBONI. Atti d. Soc. Med. Chir di Padova, 1° marzo 1929.

AUER. Journ. of exp. Med., 1920, p. 427.

AVEZZÙ. Arch. di Biol., fasc. II, 1929.

BESREDKA. *Lo choc anafilattico e il principio della desensibilizzazione*. Masson, Parigi, 1924.

ID. *Immunizzazione locale*. Ibid., 1925.

BEZANÇON e DE JONG. Citati da FRUGONI e ANCONA. Citati da ARLOING, LANGEREN e BÉNOIT.

CHINI. Boll. de la Soc. It. di Biol. Sper., Sez. di Padova, aprile-maggio 1931; Journ. of exp. Med., 1° gennaio 1931.

CLAUSER. La Clin. Ostet. 1929. Atti Soc. It. Ost. e Ginecol 1929. Zeitsch. p. wissen. Mikrosk. u. f. mikroskop. Technik, vol. 47, 1930, pag. 58-63.

CORNWALL. Citato da PUNTONI.

COURMONT e ROCHAIX. C. R. Acc. d. Sc., 1911; Presse Méd, 1911; Lyon Méd., 1911.

DOERR. *L'anafilassi in Kolle e Wassermann*, 1929

FORNARIO. C. R. de la Soc. de Biol., 1908; Ann. Inst Pasteur, 1908.

FRUGONI e ANCONA. *L'asma bronchiale*. U. T. E. T., Torino, 1927.

GOLDMANN. Beitr. z. Klin. Chir., 64, 1909.

ISSAYEFF. Arch. f. inter. Med., p. 541, 1910.

KROGH. *Anatomia e fisiologia dei capillari*. Springer, Berlino, 1922.

LANDIS. Am. J. of Physiol., 1927, n. 1, p. 125, e n. 2, p. 217.

MELLI. Minerva Medica, n. 36 e 37, 1928, 6 gennaio 1930; Riforma Medica, n. 22 e 26, 1927, n. 7 e 20, 1928.

MENKIN. J. of exp. Med., pag. 171, n. 2, 1929, e pagg. 201 e 879, 1930.

OKUNEFF. Münch. Med. Woch., 1921, n. 47; Pflüg. Arch., pag. 261, 1924; Bioch., 6, 1926, p. 251.

PAWLOWSKY. Zeit. f. Hyg., 1929, pag. 433

PETRAGNANI. Atti del Congresso Ital. di Med. Interna, 1921.

PUNTONI. *I vaccini antirabbici fenicati* Roma, 1927.

RAGOWITZ. Pflüg. Arch., vol. 36, pag. 252, 1885.

SABBATANI. Rend. Acc. Naz. dei Lincei, Sez. Med. e Natur., vol. XXXII, pag. 326, 1923; Arch. di Fisiol., vol. XIII, n. 1, 1914.

SALVIOLI e OSELLADORE. Atti Ist. Veneto Sc., Lett. e Arti, 19 febbraio 1928; Giorn. di Batt. ed Immun., marzo 1928.

SEYDERHELM e LAMPE. Deut. Med. Woch., pag 1049, 1923.

SPAGNOL. Bioch. e Terap. Sperimentale, 1927; Atti Soc Med. Chir. di Padova, 16 luglio 1927; Rend. Acc. Naz. dei Lincei, Sez. Sc., Fis. e Med., 1928; Arch. f. exp. Path u. Pharm., 1928, p. 250.

STORM VAN LEEUWEEN. *L'asma bronchiale*. Springer, Berlino, 1929

WELLS. *Gli aspetti chimici dell'immunità*. Doin, Parigi, 1928.

III.

Istituto di Clinica Pediatrica della R. Università di Roma.
Direttore: Prof. L. Spolverini

Contributo sperimentale allo studio della calcemia nella sieroanafilassi.

Dott. C. Catteruccia.

Il comportamento della calcemia nelle sindromi da siero è stato fino ad ora oggetto di scarse ed incomplete ricerche, nonostante che lo studio del contenuto in Ca del sangue abbia avuto in numerose altre affezioni, come in condizioni fisiologiche, un largo sviluppo specie in questi ultimi anni. L'interesse di un tale studio appare evidente anche in riguardo della sieroanafilassi e particolarmente dello choc, il cui quadro morboso presenta spiccati fenomeni convulsivi, che al tavolo anatomico trovano riscontro, fra l'altro, in contratture tetaniche della muscolatura liscia ed in vasocostrizioni spastiche di determinati territori.

Ricerche sommarie e sopra un numero limitatissimo di casi di malattia da siero ed asma anafilattico sono state espletate da L. Blum, M. Delaville e V. Caulaert, per seguire il comportamento della calcemia. Essi giungono alle seguenti conclusioni: il tasso del calcio totale può variare in forti proporzioni nel corso degli stati anafilattici, talvolta è normale e talvolta notevolmente abbassato. Aumenta considerevolmente la frazione del calcio ultrafiltrabile e tale aumento è dovuto a dissociazioni della frazione proteinica provocate da una spiccata acidosi.

Gli stessi autori con ricerche sperimentali su conigli e cavie hanno riscontrato nei primi animali un abbassamento della riserva alcalina ed un aumento del calcio ultrafiltrabile, in conseguenza dello choc sieroanafilattico; nei secondi hanno osservato, insieme con una diminuzione del calcio totale, una sensibile riduzione del sodio nel plasma sanguigno.

Considerato oggi l'ictus anafilattico alla stregua di un fenomeno fisicochimico e cioè di un rapido perturbamento, per improvvisa flocculazione, dell'equilibrio colloidale, notevoli variazioni debbono certamente verificarsi per tale evenienza anche negli elementi minerali del sangue e soprattutto nei sali allo stato di joni, i quali influenzano in modo spiccatissimo l'attività delle sostanze colloidali. Ed il calcio rappresenta, si sa, uno dei più importanti elementi minerali: esso è anzi indispensabile a quell'equilibrio jonico, senza il quale non è possibile la vita.

Fra le alterazioni dei componenti del sangue nella crisi emoclasica anafilattica gli Autori annoverano un aumento dello zucchero ed una diminuzione dell'acido carbonico combinato, dei saponi (Achard e Feullié) e delle albumose: questo ultimo reperto convaliderebbe le osservazioni di Blum,

Delaville e Caulaert, essendo la calcemia quasi sempre in diretto rapporto con il contenuto in sostanze albuminoidi del siero (Bokay). Ammesso però uno stato di acidosi durante lo choc, si dovrebbe avere per esso un aumento del calcio totale (Foà) oltrechè della sua frazione ultrafiltrabile. L'alcalosi è invece accompagnata da un abbassamento del calcio nel siero (Foà).

Secondo Rona e Takahashi sarebbe la quota di sale allo stato di jone quella che soprattutto seguirebbe le variazioni del pH nel sangue e nei tessuti: essi infatti ammettono che la concentrazione di Ca-joni è in rapporto diretto con il contenuto in H-joni ed in rapporto inverso con quello in HCO_3-joni. Il calcio può, secondo alcuni, di per se stesso provocare una acidificazione dell'ambiente organico mediante azione reciproca sugli stessi H-joni, i quali verrebbero appunto dissociati da tale elemento.

Ma il comportamento del calcio è legato anche alle variazioni di altri sali (è noto l'antagonismo fra Ca e Mg da un lato e K, Na dall'altro) e subisce l'influenza di stimoli neuro-ormonici importantissimi (secondo Kraus, Zondek e Pende esiste perfino un rapporto evidente fra l'antagonismo jonico Ca-K e quello neurovegetativo simpatico-parasimpatico); quindi è ben difficile in una sindrome repentina e brutale, come è realizzata dallo choc anafilattico, di poter seguire al completo i vari momenti del perturbamento calcemico e di questo individuare i fattori più responsabili.

Mancano ad ogni modo ricerche sistematiche e comparative sul comportamento della calcemia nella sieroanafilassi e cioè durante il periodo della incubazione e dello stato di sensibilizzazione, nello choc ed eventualmente dopo la crisi.

Ho creduto pertanto opportuno effettuare anch'io delle ricerche sperimentali su cavie, col proposito di controllare quanto fu riferito dagli Autori francesi circa la calcemia di tali animali durante lo choc e di recare possibilmente un contributo, sia pure modesto, allo studio dell'interessante argomento. Ho pensato inoltre ad una possibilità di trarre dalle osservazioni sull'andamento calcemico eventuali elementi, atti ad illuminare il meccanismo d'azione del trattamento calcico in uso nella prevenzione e cura degli accidenti da siero.

È notorio come la cavia sia l'animale meglio adatto alla riproduzione sperimentale del tipico quadro della crisi sieroanafilattica: per la sensibilizzazione di essa è sufficiente una sola iniezione sottocutanea di cc. 0,10 di siero di cavallo; a provocare lo choc bastano dosi di cc. 0,01-0,1 di siero per via endovenosa o intracardiaca o sottudurale, alla distanza minima di 9 giorni e talvolta anche di 7 dalla iniezioni preparante.

Per la microdeterminazione del calcio nel siero di sangue ho seguito il metodo di Kramer e Tisdall, effettuando regolarmente per ogni gruppo di prove anche quella di controllo con acqua distillata al posto del siero.

Espongo nelle tabelle seguenti i reperti da me ottenuti in cavie di media taglia allo stato normale, durante l'incubazione e la sensibilizzazione anafilattica, dopo l'iniezione scatenante. Vi sono compresi anche i reperti su cavie, che eccezionalmente hanno presentato uno choc molto attenuato o nelle quali l'iniezione scatenante non ha provocato fenomeni morbosi appariscenti.

Calcemia prima dell'iniezione preparante, durante l'incubazione anafilattica e nello stato di sensibilizzazione.

N.	Sesso	Peso	C a (mgr. %) prima della iniez. prep.	Data iniez. preparante	C a (mgr. %) durante l'incubaz. e sensibil. anafilatt.	Annotazioni
1	Femmina	gr. 350	11,4	14 giugno	11,3 (19 giugno) 11,5 (23 »)	—
2	»	» 300	11,9	14 »	12 (19 giugno) 11,9 (23 »)	—
3	Maschio	» 360	11,2	14 »	11 (19 giugno) 11,2 (23 »)	—
4	»	» 320	12,1	14 »	12,0 (19 giugno) 12,0 (23 »)	—
5	»	» 328	11,5	14 »	11,7 (28 giugno) 11,6 (30 »)	—
6	»	» 300	11,4	14 »	11,1 (28 giugno)	—
7	Femmina	» 340	11,2	14 »	11 (28 giugno) 11,2 (30 »)	—
8	»	» 400	11	14 »	10,9 (28 giugno) 11 (30 »)	—
9	Maschio	» 350	12,2	23 giugno	12 (1 luglio) 12,1 (4 »)	—
10	»	» 332	11,6	23 »	11,9 (1 luglio) 11,5 (4 »)	—
11	»	» 345	11,4	23 »	11,6 (1 luglio)	—
12	»	» 285	11,8	5 luglio	11,4 (18 luglio) 11,3 (23 »)	—
13	Femmina	» 250	12	5 »	12 (18 luglio) 12,2 (23 »)	—
14	»	» 345	11,3	5 »	11,2 (18 luglio) 11,6 (23 »)	—
15	»	» 338	12	5 »	12,1 (18 luglio)	—
16	Maschio	» 365	12,1	—	—	Morto per emopericardio

Calcemia dopo l'iniezione scatenante.

N.	Sesso	Data dell'iniez. scatenante	Ca mgr. %	Annotazioni
1	Femmina	24 giugno	11,3	Nessun fenomeno apprezzabile all'iniez. intracardiaca di cc. 0,10 di siero.
2	»	24 »	9,5	Choc tipico immediato. Prelevamento del sangue dopo circa 40 secondi, nello stato agonico.
3	Maschio	24 »	10,6	Lieve choc (tremori, dispnea) di brevissima durata.
4	»	24 »	—	Nessun fenomeno apprezzabile.
5	»	5 luglio	11,8	Choc istantaneo e prelevamento immediato del sangue.
6	»	5 »	8,2	Choc dopo una ventina di secondi. Prelevamento nello stato agonico, alla distanza di circa 40 secondi dall'insorg. dell'ictus.
7	Femmina	5 »	11	Choc istantaneo e prelevamento immediato del sangue.
8	»	9 luglio	6,5	Choc tipico immediato. Prelevamento dopo circa 1 minuto, appena avvenuto l'obitus.
9	Maschio	9 »	6,8	Choc immediato. Prelevamento nello stato agonico dopo circa 50 secondi.
10	»	9 »	10	Choc molto attenuato. Prelevamento dopo 1 minuto circa, quando l'animale appare completamente ristabilito.
11	»	23 luglio	7,2	Tipico choc immediato. Prelevamento nello stato agonico, dopo circa 30 secondi.
12	»	23 »	11,3	Choc istantaneo e prelevamento immediato del sangue.
13	Femmina	25 luglio	12,1	Choc istantaneo e prelevamento immediato.
14	»	25 »	9	Choc istantaneo ma un po' attenuato. Prelevamento dopo circa 50 secondi.
15	»	25 »	12	Choc tipico istantaneo e prelevamento immediato del sangue.

Brevi considerazioni sui risultati delle mie modeste ricerche.

Nelle cavie il contenuto in Ca del siero appare in condizioni normali un poco più elevato del tasso fisiologico esistente nell'uomo. Secondo J. La Barre e L. Blum il calcio in cavie normali è di mgr. 11,48-12,2 % : i valori da me ottenuti oscillano fra mgr. 11 e mgr. 12,2 %.

Nell'uomo la calcemia fisiologica è rappresentata da mgr. 9,5-10,5 % per l'adulto e da mgr. 10-11,6 % per il bambino. Qualche autore riporta valori più elevati nell'infanzia (De Toni trova una calcemia fino a mgr. 12 %, Woringer sino a 12,2 %); ma si tratta di reperti ottenuti con il metodo De Waard, il quale in confronto degli altri (Kramer-Tisdall, Clark, ecc.) dà risultati un poco superiori.

Nelle cavie sottoposte all'iniezione preparante di siero di cavallo (cc. 0,10 per via sottocutanea), non ho riscontrato variazioni speciali della calcemia durante il periodo d'incubazione e sensibilizzazione anafilattica. I campioni di sangue, sistematicamente prelevati in un lasso di tempo compreso fra il 5° e il 18° giorno dall'iniezione, hanno dato valori uguali a quelli antecedenti all'introduzione del siero oppure lievemente aumentati o diminuiti, oscillanti cioè entro limiti molto ristretti, senza alcuna regola da rapportarsi a influenze dirette o indirette dello stato di sensibilizzazione. In tre cavie su quindici ho ripetutamente riscontrato una leggera diminuzione del tasso calcemico (n. 4, 9, 12).

Gli animali durante tale periodo non hanno presentato alcun disturbo apprezzabile e si sono alimentati sempre con la consueta voracità.

Un perturbamento notevole della calcemia ho notato invece nelle cavie in preda a choc sieroanafilattico.

In cavie colpite da crisi violenta con morte repentina o sacrificate non appena insorto il quadro morboso, il sangue, prelevato mediante recisione dei grossi vasi del collo, non ha offerto variazioni particolari del suo contenuto in calcio.

Nei casi in cui il prelevamento era ritardato, non essendo la crisi seguita da morte immediata, il tasso calcemico è risultato invece sensibilmente diminuito. L'ipocalcemia era tanto più accentuata quanto maggiore era il ritardo dell'exitus. Ho notato anche un certo rapporto fra abbassamento dei valori calcemici ed intensità della sindrome. Il valore più basso, 6,5 %, fu riscontrato in un campione di sangue prelevato alla distanza di circa un minuto dall'insorgenza dell'ictus anafilattico e subito dopo la morte dell'animale (n. 8).

Due cavie (n. 3 e 10) hanno presentato uno choc attenuatissimo (tremori, dispnea), sebbene l'iniezione scatenante sia stata praticata per via intracardiaca nella prima e per via sottodurale nella seconda. Si ritiene in genere che un quadro morboso attenuato possa aversi soltanto se l'iniezione scatenante venga eseguita per via sottocutanea o intraperitoneale. La benignità della sindrome nella cavia n. 3 può essere messa in rapporto probabilmente alla breve distanza di 10 giorni intercorsa fra la prima e la seconda iniezione; per l'altra cavia invece l'intervallo è stato di 16 giorni.

Come spiegare lo speciale comportamento della calcemia da me rilevato dopo l'iniezione scatenante? Quali i motivi del progressivo abbassamento del Ca del siero durante il rapido evolversi della sindrome anafilattica e dopo un tasso normale al primo inizio della crisi?

Conviene limitarsi a formulare delle semplici ipotesi al riguardo.

Ho già detto come per alcuni Autori si abbia nello choc una dissociazione della quota del calcio colloidale proteinico, in conseguenza di un abbassamento della riserva alcalina, per cui aumenterebbe la frazione del sale ultrafiltrabile, pur verificandosi in definitiva una diminuzione del calcio totale.

Tali autori non danno però alcuna spiegazione circa le cause di questa diminuzione totale, nè accennano a rapporti fra essa e momenti della crisi. intensità dei fenomeni morbosi, ecc. È del resto anche discutibile il reperto di un'ipocalcemia reale in relazione allo spostamento in senso acidotico del mezzo ambiente, avendosi di regola, come ho già ricordato, un tale reperto negli stati di alcalosi, mentre l'acidosi è accompagnata da un aumento del calcio.

Da taluni la diminuzione dell'elemento salino potrebbe esser messa in diretto rapporto con i fatti convulsivi della sindrome anafilattica, ma l'ipocalcemia manca all'inizio dei fenomeni e le successive variazioni del tasso calcemico non corrispondono proporzionalmente, almeno secondo le mie osservazioni, all'intensità e durata delle scosse tonico-cloniche. Nel corso di sindromi convulsive sperimentali, del resto, i valori del sale furono riscontrati persino fortemente aumentati (Zagami, Pezzali). Anche nell'uomo alcuni autori hanno rilevato una costante ipercalcemia in forme eclampsiche ed epilettiche (Serdiskff, Morosova, Barlocco). Oggi pertanto si tende ad attribuire una grande importanza, negli stati di abnorme eccitabilità del sistema nervoso, più che alla diminuzione in senso assoluto del calcio, ai rapporti di questo con i sali di azione sinergica (Mg) o antagonista (K, Na) e alle sue modificazioni qualitative (il Ca allo stato di jone è quello pù attivo). le quali presentano stretti rapporti con i perturbamenti dell'equilibrio acido-basico.

Appare più fondato il ritenere che la ipocalcemia nello choc anafilattico sia soprattutto in dipendenza di un alterato scambio tra sangue e tessuti, con migrazione di calcio in questi, in seguito al repentino squilibrio umorale e protoplasmatico provocato dalla flocculazione dei colloidi. Una tale ipotesi scaturisce dall'osservazione stessa della sindrome clinica ad insorgenza improvvisa e a rapidissima evoluzione. L'organismo mantiene normalmente il tasso calcemico del siero ad un livello costante che rappresenta, come giustamente osserva lo Zamorani, uno stato di equilibrio determinato dall'affinità dei tessuti. Un abbassamento rapido di tale livello, quando non esistano fattori organici particolari o perturbamenti del ricambio, deve, in condizioni patologiche, mettersi in rapporto a migrazioni interne del calcio necessarie per il mantenimento o il ristabilimento dell'equilibrio jonico e della eucolloidità della sostanza vivente (Rondoni, Zamorani). E tali spostamenti dell'elemento salino sono possibili soltanto in via molto transitoria, proprio come nel caso della crisi anafilattica, per la quale si ha una rapida evoluzione di fenomeni acuti non equamente distribuiti fra i diversi organi ed apparati.

Circa il meccanismo d'azione del trattamento calcico in uso nella prevenzione e cura degli accidenti sieroanafilattici, i risultati delle mie limitate ricerche confermano quanto già è ammesso al riguardo: che cioè nessun ele-

mento esiste a far ritenere come specifico o di elezione un tale trattamento. Le peculiari variazioni della calcemia da me riscontrate non giustificano per se stesse l'indirizzo terapeutico in parola.

Un certo beneficio si ha dalla somministrazione del calcio, oltre che per l'azione sedativa di questo sull'eccitabilità neuro-muscolare, per le proprietà vasodilatatrici (lattato di calcio) atte a modificare l'acuta vasocostrizione di determinati territori e per il suo potere tonificante sul miocardio.

Il sale gioverebbe anche perchè, riducendo la permeabilità delle membrane cellulari, si oppone a trasudamenti di plasma e quindi all'insorgenza di edemi. La stessa azione sedativa sull'eccitabilità neuro-muscolare sarebbe anzi, secondo il Rondoni, in rapporto alla detta influenza sulla permeabilità delle membrane (riduzione negli spostamenti reversibili, attraverso queste, di joni di opposte cariche elettriche).

Ma l'azione più importante del calcio nella sieroanafilassi è quella generica esplicantesi sullo stato fisico-chimico umorale e cellulare, azione propria anche di altre sostanze utilizzate nella terapia anticolloidoclasica.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato su cavie il comportamento della calcemia nella sieroanafilassi. Usando il metodo Kramer e Tisdall, ha trovato valori normali del Ca del siero durante il periodo d'incubazione e sensibilizzazione anafilattica: nello choc valori ugualmente normali al primo inizio della sindrome e diminuzione progressiva e marcata di essi nel rapido evolversi del quadro morboso. Formula l'ipotesi che l'ipocalcemia sia dovuta a migrazioni dell'elemento salino nei tessuti. Dai risultati delle sue ricerche l'A. trae inoltre la conferma che nessun motivo esista a far ritenere come specifico o di elezione il trattamento calcico in uso nella prevenzione e cura degli accidenti da sieroanafilassi.

BIBLIOGRAFIA

Achard e Feuillié. Soc. de Biol. de Paris, luglio 1923.
Arthus. Précis de Chimie physiologique, 10, Edit. Masson.
Acqua. Medicina Infantile, giugno 1931.
Blum, Delaville, Caulaert. Comptes rendus de la Société dé Biologie, 12 dicembre 1924.
Bokay. Jahrb. f. Kinderh., 1925, vol. 108.
De Toni. La Pediatria, 1925, n. 18.
Drago. *Reazioni anafilattiche, ecc.* Roma, 1924.
Foà C. Rivista di Terapia Pratica, febbr. 1929 (da lezioni del Corso di Biochimica, Milano).
Galluppi. Arch. Patologia e Clin. Medica, 1925, f. 6.
Geiger. Il Morgagni, 1926, n. 28.
Lenaz. Arch. Patologia e Clin. Medica, 1922, n. 4.
Lustig, Cesaris-Demel, Comba, Rondoni, ecc. *Anafilassi.* (Lezioni pubblicate dall'I.S.M., Milano, 1923).
Rondoni. *Elementi di biochimica.*
Id. *L'anafilassi (Trattato delle Malattie Infettive,* ecc. di Lustig, 1922).
Id. Rassegna clinico-scientifica dell'I.B.I., 15 novembre 1928.
Simonini. La Clinica Pediatrica, marzo 1931.
Woringer. Arch. de Méd. des Enfants, 1923, vol. 26.
Zamorani. Clinica ed Igiene Infantile, febbraio 1928.

IV.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. V. Ascoli †

Il reflusso duodenale in condizioni normali e patologiche.

Dott. Carlo Arullani, ass. vol.

Da lunghissimo tempo è noto che in speciali condizioni si può verificare un passaggio refluo del contenuto duodenale nello stomaco attraverso il piloro (tale quale si osserva ad es. nel vomito biliare). Ma che questo reflusso duodenale possa venir considerato non come un reperto incidentale, ma come un meccanismo tendente a determinati scopi fisiologici è stato prospettato solo in un periodo relativamente recente.

Da quando, verso la metà del secolo scorso, Magendie per primo descrisse e richiamò l'attenzione sul fenomeno del R. D., le osservazioni degli autori si sono ripetute abbastanza numerose sull'argomento. Dapprima Cash, Marcet, e altri ne hanno negato addirittura l'evenienza sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Successivamente Beaumont, Contejan e Pawlow hanno osservato che l'ingestione di sostanze grasse determina un regurgito di succo duodenale nello stomaco; Boldireff ha confermato questo reperto, studiandone il meccanismo con ricerche di controllo eseguite sui cani. Egli ha formulato l'ipotesi che il reflusso duodenale rappresenti un meccanismo di autoregolazione dell'acidità gastrica, intervenendo come valvola di sicurezza ogni qual volta il tasso acido del contenuto gastrico tenda a superare una determinata soglia (0,15 ‰).

Inoltre egli mette in evidenza una « attività di vuotamento periodico dello stomaco », in coincidenza con la quale si verificherebbe il R. D.

Volhard ritiene che il reflusso duodenale miri allo scopo di apportare nello stomaco la steapsina pancreatica, in sostituzione della lipasi gastrica, di cui egli nega l'esistenza.

Varisco su trenta casi di sondaggio con colazione di Ewald, mette in evidenza in 22 la presenza di fermenti triptici nello stomaco; e questo reperto trova conferma nei lavori di diversi altri autori.

Gross in un paziente con fistola gastrica, per altro sano e con normali secrezioni digestive, conferma che si può avere un reflusso indipendentemente da ogni condizione morbosa, o dagli stimoli del sondaggio, vomito e simili.

Scimoni, in 42 sondaggi, nota la presenza di pigmenti biliari nel 66 %, parte solo nel liquido gastrico estratto in un primo tempo, parte anche nei liquidi gastrici delle estrazioni successive. Con i pasti di prova egli mette in evidenza solo di rado la presenza di fermenti pancreatici.

Tinti ritiene il R. D. presente dal 50 al 66 % dei casi a digiuno; Moppert nell'82 %. Boas è del parere che la presenza di qualsiasi alimento nello stomaco sia sufficiente a provocare la comparsa del regurgito, mentre Anitschkow al contrario ne nega l'esistenza per tutta la durata della digestione. Pron lo attribuisce in genere alle malattie del fegato, oppure a insufficienza pilorica da cause diverse.

Katsch, Udaondo e altri ritengono il R. D. patognomonico dell'ulcera duodenale.

Medes, Grace, Wright hanno trovato reflusso nel 100 % dei contenuti gastrici a digiuno (achilie comprese). Questi autori riescono ad ostacolare il reflusso con soluzioni sia leggermente acide, che leggermente alcaline. La bile e la tripsina compaiono unite o dissociate nel reflusso, la causa del quale deve essere ricercata nel tono del piloro, e nel prevalere della peristalsi duodenale su di esso.

Jarno e Vandorfj confermano l'ipotesi formulata da Boldireff, per cui esisterebbe nei soggetti normali una soglia di acidità gastrica, oltrepassata la quale interviene il meccanismo regolatore del R. D. L'alcalinità del succo duodenale avrebbe cioè la funzione in condizioni fisiologiche di neutralizzare ogni eccesso della secrezione acida dello stomaco. Ma tali AA. riconoscono l'esistenza di notevoli oscillazioni individuali intorno al valore di questa acidità-limite. La questione, affacciata dal Boldireff, della presenza di movimenti periodici negli stomaci dei cani a digiuno, viene confermata da diversi sperimentatori (Schirokich, Edelman, Mikulin, ecc.). Anche nell'uomo Carlson e Cannon osservano movimenti periodici di peristalsi di breve durata negli stomaci a digiuno. Più tardi Anitschkow, e successivamente Jarno e Vandorfj, descrivono nello stomaco degli uomini sani a digiuno una attività periodica « di vuotamento », caratterizzata da periodi di peristalsi gastrica che si alternano a soste di ogni attività motoria, e si accompagnano a speciali sensazioni subiettive di malessere, di stiramenti all'epigastrio, e a borborigmi. Introducendo il sondino nello stomaco subito dopo i borborigmi, si può osservare bile refluita nel 50 % dei casi; mentre nel periodo che precede, lo stomaco appare privo di ogni contenuto.

Iwanow, per mezzo di un chimografo applicato alla sonda, conferma questi reperti, e conclude che sebbene non esistano mai periodi di assoluto riposo negli stomaci sani a digiuno, pure si hanno soste relative nella motilità gastrica, che si alternano con movimenti di svuotamento a carattere periodico-ciclico. La secrezione digestiva dello stomaco fa tacere questa attività motoria. L'autore conferma altresì la periodicità del R. D., negli stomaci normali sani a digiuno, in coincidenza con la suddetta periodicità di vuotamento. La bile avrebbe la proprietà di neutralizzare l'azione della pepsina; il R. D. comparirebbe perciò, come meccanismo regolatore di difesa, per ostacolare l'attività della pepsina in eccesso; non esisterebbe invece alcun antagonismo tra pepsina e tripsina nello stomaco.

L'A. osserva che in uno stesso individuo il R. D. presenta oscillazioni di intensità e di durata nei sondaggi successivi. Nei diversi individui si hanno profonde differenze nell'andamento, nella durata e nei caratteri del reflusso,

spiegabili con la costituzione del soggetto, con le condizioni di secrezione e con il valore dell'acidità del succo.

La presenza di abbondante HCl o di notevole quantità di secreto nello stomaco a digiuno ostacola il reflusso e lo sposta verso l'andamento patologico. Nei processi morbosi dello stomaco il reflusso duodenale è alterato: nelle ulcere gastriche e duodenali con ipersecrezione, e nelle stenosi piloriche manca del tutto, o quasi. In alcuni casi di malattie del fegato, di tumore dello stomaco, di achilie o ipochilie è rinforzato fino ad un « ininterrotto refluire ». Il significato diagnostico del R. D. come tale è dunque scarsissimo, e può valere solo in determinate circostanze.

Salinger, in una serie di ricerche sullo svuotamento frazionato dello stomaco dopo colazione di Ewald, rileva la presenza del R. D., e osserva che questo compare con la maggior frequenza nelle gastriti e più incostantemente anche in altre malattie dello stomaco. All'avvenuto reflusso seguirebbe un nuovo aumento della secrezione gastrica, così che questo potrebbe essere considerato anche come uno stimolo alla secrezione.

Recentemente Jarno ritorna sull'argomento con un lavoro di sintesi e di interpretazione dei fatti noti sulla questione del R. D.

Due funzioni gli sarebbero per ora accertate:

1) la funzione antipeptica, che spetterebbe la bile e più probabilmente ai suoi amminoacidi (Blum, Fuld, Katch) diversa per ciascuno di essi e non esclusiva degli amminoacidi della bile;

2) la funzione battericida (messa in evidenza dall'A. in collaborazione con Suranij). L'aggiunta di bile infatti esalterebbe il potere battericida delle soluzioni acide, specialmente nei confronti di alcune specie batteriche. L'interesse di questi risultati è aumentato dal fatto che la bile isolatamente è un ottimo terreno di coltura.

Infine l'A. si prospetta le mutate condizioni in cui verrebbero a trovarsi in ambiente acido i lipoidi e gli acidi colici refluiti, e pensa che al R. D. spetti una importanza generale di fronte all'intero organismo, in relazione con i problemi della digestione e dell'assorbimento.

Dal punto di vista radiologico abbiamo i rilievi di Barsonj, il quale conclude che il meccanismo di apertura e di chiusura del piloro non segue in modo costante e regolare le variazioni delle fasi di acidità gastrica.

*
* *

Nei lavori citati il sondaggio gastrico è stato eseguito in genere frazionatamente, a digiuno o dopo colazione di Ewald, per lo più per mezzo del sondino duodenale a permanenza. La durata del sondaggio è stata molto varia: da un'unica estrazione fino a parecchie ore. I prelevamenti erano praticati ogni 15 m.', secondo la tecnica comune.

Sebbene si sia cercato di attribuire il reperto positivo di reflusso ai conati di vomito, o allo stimolo della sonda, tuttavia si ritiene che queste diverse influenze non debbano essere sopravalutate nel caso in cui il sondaggio sia praticato con gli opportuni accorgimenti. Servono del resto d'in-

teressante conferma al proposito i reperti citati del Gross, ottenuti nel soggetto portatore di fistola gastrica.

L'esame del succo gastrico estratto, oltre alle comuni determinazioni, deve fornire gli elementi che comprovino l'avvenuto reflusso.

Dei tre gruppi di componenti il succo duodenale, bile, succo pancreatico e succo enterico, solo i primi due si prestano a determinazioni, poichè il succo enterico non offre elementi che ne permettano una netta individualizzazione. La bile, per la presenza dei pigmenti, è riconoscibile alla colorazione caratteristica, che impartisce al succo gastrico qualora ci sia reflusso. Questo infatti appare colorato in giallo-chiaro, giallo-oro, oppure in verde-oliva per l'avvenuta ossidazione della bilirubina in biliverdina. La reazione di Gmelin, oppure quella di Marschall, possono essere utilizzate allo scopo di una determinazione chimica, che per altro non è più possibile con queste reazioni in presenza di biliverdina. Per lo più gli autori si sono contentati di notare l'intensità della colorazione gialla o verde del succo, deducendone un criterio approssimativo per la quantità di bile. Resta a vedere se gli agenti ossidanti o altri eventuali fattori non rendano inesatta ogni deduzione quantitativa, sia pure grossolana, a questo riguardo. Il succo pancreatico è ricco di enzimi digestivi, di cui sono note le proprietà caratteristiche. Fra i più importanti e meglio conosciuti in fisiologia, l'amilasi si presterebbe ottimamente all'identificazione ed anche al dosaggio, se la eventuale e inevitabile presenza nello stomaco di ptialina salivare deglutita non falsasse i valori di questa determinazione. La presenza di un fermento lipolitico nel succo gastrico è ugualmente insufficiente a comprovare l'avvenuto reflusso; poichè è tuttora controversa la questione dell'esistenza di una lipasi gastrica. La tripsina rimane dunque l'unico fermento utilizzabile per le nostre ricerche, sebbene anche per la sua determinazione e per l'interpretazione dei risultati ottenuti, si incontrino notevoli difficoltà.

Tra i fattori di errore nella ricerca del fermento triptico nello stomaco rileviamo: 1) L'acidità del succo gastrico; poichè ancora è controversa la questione (Lewinskj, Deutch, Ehrmann, Lederer, Iwanow ed altri) se la tripsina sia o meno distrutta in ambiente acido. 2) L'eventuale presenza di erepsina nel succo refluito, poichè questo fermento può intervenire nella digestione di alcune sostanze proteiche (caseina), mentre non ne attacca altre (gelatina, albume d'uovo). 3) L'azione batterica; gli inquinamenti infatti sono frequenti per causa della temperatura che si sviluppa in termostato, dell'ambiente alcalino, della presenza di bile, del terreno albuminato, ecc. e possono causare scissione proteolitica. 4) Le sostanze ad azione antisettica (cloroformio, timolo, fluoruro di sodio) che alcuni aggiungono per evitare inquinamenti, e che possono alla loro volta inibire l'azione della tripsina (Luger). 5) I leucociti, i quali, presenti in abbondante quantità nel succo gastrico delle gastriti, sono normalmente però in quantità troppo scarsa perchè possa essere loro attribuita una azione proteolitica. 6) Il sangue, che è ugualmente di rado in quantità sufficiente a giustificare questo sospetto. 7) Le condizioni di secrezione della tripsina: la secrezione del succo pancreatico nell'uomo presenta una curva crescente in relazione con i pasti, alla quale segue una caduta intervallare. Nei cani la secrezione inizia pochi minuti dopo l'ingestione del

cibo, raggiunge il massimo tra la terza e la settima ora di digestione, e cade poi allo zero (Luciani). Se questo valesse per l'uomo noi dovremmo trovare nelle abituali condizioni di esperimento, al mattino a digiuno, assenza o quasi di tripsina, indipendentemente dall'avvenuto reflusso. A meno che la secrezione pancreatica non sia provocata, come è stato supposto, in via riflessa, dall'HCl secreto dallo stomaco sotto lo stimolo del sondino. 8) La presenza della pepsina: i metodi per la determinazione della pepsina sono pressochè uguali a quelli per la determinazione della tripsina (Hammerschlag, Mett, Gross e Fuldt, Fribrina di Grutzner ecc.) e si differenziano solo per l'acidità, rispettivamente l'alcalinità, dell'ambiente in cui questi fermenti si trovano ad agire; bisognerebbe quindi dimostrare che basta una modica alcalinità per annullare l'azione del fermento peptico.

Concludendo, l'unico elemento che ci attesta in modo sicuro l'avvenuto reflusso è la colorazione giallo-verde del succo gastrico, impartita a questo dalla presenza del pigmento biliare. Dalla intensità di tale colorazione si può arguire solo in modo estremamente impreciso se il reflusso sia stato considerevole o scarso. La contemporanea determinazione della tripsina deve essere interpretata con grande cautela: dalla sua presenza e quantità potremo al massimo « sospettare » un regurgito di succo pancreatico.

*
* *

Le nostre determinazioni sono state condotte su malati ricoverati in Clinica, tenuti in condizioni costanti di alimentazione e di ambiente. Il sondaggio è stato praticato a digiuno, con sondino di Ewald; non si è ricorso all'uso di antispastici, nè a pennellature di cocaina della gola. Si è cercato, in ogni caso, di fare defluire all'esterno la saliva, e di accertare che il sondino non superasse il piloro. In ogni malato è stato eseguito il sondaggio frazionato a digiuno, con vuotamento possibilmente completo della cavità gastrica ogni 20'. In buona parte dei casi si sono praticati ulteriori sondaggi in giorni successivi, previa ingestione della colazione di thè, della colazione di Ewald, oppure dopo iniezione di istamina (Bajer, 1,2 mmgr.). Anche a questi sondaggi è preceduto il vuotamento dello stomaco a digiuno; la colazione veniva poi ingerita lasciando il sondino in situ.

La durata dei sondaggi singoli variava da due ore a tre ore e mezzo. L'esame chimico del succo è stato praticato entro poche ore dall'estrazione. Esso verte su: caratteri macroscopici (specialmente colore); acidità cloridrica (libera e combinata); acidità totale; dosaggio degli amminoacidi nel succo; ricerca della pepsina (Gross-Fuldt originale), solo in una parte dei casi; ricerca della tripsina; acido lattico; sangue; pus; esame citologico del sedimento.

In base al concetto che la tripsina si differenzi dalla pepsina soprattutto per la sua proprietà di trasformare alcune sostanze albuminose, scindendole sino a formazione di amminoacidi, riteniamo che un metodo il quale permetta di « dosare » gli amminoacidi presenti in una soluzione, sia quello che, applicato alle nostre indagini, offra le migliori garanzie di esattezza. Per il dosaggio degli amminoacidi nei liquidi organici Schiff-Sörensen ricorrono all'addizione di una soluzione di fenolo, il quale blocca il radicale

amminico e mette in libertà i gruppi acidi, dando così luogo alla comparsa di una acidità dosabile, che esprime la misura degli NH 2 gruppi, che hanno reagito con l'aldeide e quindi il valore del quantitativo in amminoacidi. Pochi gruppi NH2 liberi e titolabili al formolo sono contenuti anche nelle proteine integrali e sono precisamente rappresentati dai gruppi terminali delle catene di amminoacidi (Rondoni), ma questi non sono in quantità tale da intervenire come fonte d'errore nelle nostre ricerche. Gautier, Roche e Baratte hanno applicato felicemente questo metodo di chimica organica alla determinazione dei fermenti triptici. Facendo agire in ambiente alcalino un liquido contenente fermenti triptici su una soluzione di gelatina in termostato, si forma dopo qualche ora di contatto una prima acidità (« acidità pretriptica »). Gli AA. neutralizzano questa e ne tengono conto; aggiunta poi la formalina, dosano la nuova acidità che compare e che rappresenta il contenuto in amminoacidi; sommano infine i valori di queste due acidità, e assumono questa cifra come espressione del potere triptico del succo in esame.

A questo metodo noi moviamo l'obbiezione che l'« acidità pretiptica », la quale si forma in termostato, sia nei controlli, sia nelle soluzioni di gelatina e succo in esame, non è data dagli amminoacidi; non solo, ma neppure è proporzionale al valore di questi, come abbiamo potuto ripetutamente controllare. Noi non sappiamo a quali acidi si debba riferire questa acidità; ma supposto anche che si tratti di prodotti di digestione delle sostanze proteiche, non è di essi che dobbiamo tener conto nella valutazione del potere triptico ricercato, bensì soltanto del valore degli amminoacidi, i quali rappresentano l'unico indizio certo dell'attività triptica e di questa soltanto. Inoltre questa « acidità pretriptica » è molto considerevole qualora si esperimenti con le soluzioni di gelatina; nella somma quindi dei due valori quello che esprime il tasso in amminoacidi viene mascherato da questo. Per tali motivi nelle nostre ricerche noi sostituiamo la soluzione di gelatina con una soluzione d'albume d'uovo e teniamo conto del solo contenuto in amminoacidi.

In pratica ci comportiamo nel modo seguente:

« Dopo aver eseguito su 10 cc. di succo gastrico il dosaggio della acidità cloridrica e totale, aggiungiamo allo stesso liquido, ora neutralizzato, la soluzione di formalina (in eccesso, 10 cmc. circa). Dosando l'acidità che così compare otteniamo il valore del contenuto in amminoacidi del succo gastrico. Prepariamo poi una soluzione al 2 ‰ *circa* di albume d'uovo disseccato e polverizzato in mortaio (preferibile allo albume fresco, poco omogeneo); l'esattezza di questa soluzione non è necessaria, poichè noi dosiamo non l'albumina residua, ma direttamente i prodotti ultimi della scissione. Stabiliamo poi due controlli: l'uno con 20 cmc. di soluzione di albume, più 2 cmc. di acqua distillata; l'altro con 20 cmc. di acqua distillata, più 2 cmc. di succo. Infatti, sebbene ci sia già noto il contenuto in amminoacidi del succo, è necessario porre anche questo controllo per maggiore esattezza di determinazione. Trattandosi di succo gastrico acido ed essendo debolmente acida anche la soluzione d'albume, dobbiamo ora neutralizzare le nostre miscele. In base al concetto che la fenolftaleina possa inibire l'azione dei fermenti triptici, essendoci già nota l'acidità totale del succo gastrico e l'acidità dell'albume,

possiamo neutralizzare il liquido anche senza indicatore per mezzo di un semplicissimo calcolo; tanto più che un lieve eccesso di alcali non solo è favorevole alla reazione, ma anche viene presto neutralizzato dalla « acidità pretriptica », che si viene formando in termostato. Unico inconveniente è che, così operando, non è più possibile valutare con esattezza l'acidità predetta, la quale del resto non presenta per noi alcun interesse. Dopo aggiunta di fluoruro di sodio 1 %, si porta il termostato a 37° per un tempo variabile da 12 a 24 ore; dopo di che si rimescola il contenuto delle provette; se ne prelevano 10 cc.; si aggiunge fenolftaleina; si porta a reazione neutra; si aggiunge la soluzione di formalina neutra (10 cmc.), e si dosano gli amminoacidi. Dal confronto con i controlli abbiamo il valore degli amminoacidi espresso in NaCH 10/n. ».

*
* *

In una serie di ricerche preliminari di controllo sulla labilità del potere triptico, siamo giunti alle seguenti conclusioni: 1) la fenolftaleina (soluzione 1 %) rallenta e attenua il potere proteolitico di un liquido organico; 2) i comuni antisettici, se non in dose minima, possono avere un'azione sfavorevole sul processo di digestione della tripsina; 3) la bile non possiede alcuna netta azione antipeptica. Infatti su otto casi esaminati da questo punto di vista, abbiamo trovato che la presenza di bile refluita non modifica la curva della pepsina, la quale decorre in modo per lo più parallelo alla curva del HCl, e si conserva ugualmente attiva indipendentemente dalla bile refluita, anche dopo prolungato contatto; 4) un succo gastrico cloro-peptico, di acidità media, di individui apparentemente normali, senza reflusso duodenale, tenuto per sei ore a contatto con un succo pancreatico fresco, attivo, fornito di netto potere triptico, e messo poi a contatto con soluzione albuminata in ambiente neutro o debolmente alcalino dimostra di avere perduto ogni attività proteolitica. Pare così confermato il concetto che il succo gastrico normale neutralizzi l'azione della tripsina, probabilmente in ragione del suo tenore acido, non essendo dimostrato un antagonismo tra tripsina e pepsina nello stomaco.

*
* *

Le nostre ricerche, eseguite su 51 sondaggi frazionati, sono state praticate in 29 casi, che per chiarezza e semplicità di esposizione consideriamo divisi in due gruppi: 1) ulcere duodenali; 2) achilie. A questi gruppi se ne è aggiunto un terzo, a guisa di confronto, nel quale consideriamo i malati che non presentano clinicamente i segni di alcuna disfunzione a carico dello stomaco. Nella quasi totalità dei malati è stato eseguito un sondaggio frazionato a digiuno; seguito in genere da uno o più altri sondaggi praticati nei giorni successivi, dopo colazione di prova (Ewal. Strauss) o dopo iniezione di istamina. Non ci soffermiamo sul giudizio dei vari pasti, nè sul confronto delle curve di secrezione che essi determinano. In linea di massima diremo soltanto di avere accettato e confermato il concetto della divisione delle achilie in vere e false, a seconda del loro comportamento nei confronti con l'istamina. Ci siamo formati così anche noi il convincimento, che l'unico contributo reale apportato dall'uso dell'istamina nello studio della funzionalità

gastrica consista appunto in questa possibilità di discriminazione delle *achilie vere* (istamino-resistenti) dalle *achilie false* (che cedono all'istamina). Tale differenziazione può apportare un contributo diagnostico non trascurabile nell'interpretazione di alcune sindromi organiche iniziali.

Nella distinzione dei nostri casi in: *ipercloridici*, ad *acidità normale*, ed *ipocloridici*, ci siamo attenuti all'incirca alle nozioni classiche, per quanto riguarda i limiti dei valori acidi. In ogni caso la curva dell'acidità totale e quella dell'HCl si seguono con notevole regolarità. Inoltre l'assegnazione ad uno dei tre gruppi di un determinato caso risulta per lo più evidente già a prima vista dell'osservazione della curva di secrezione.

Nello stesso individuo i sondaggi successivi hanno presentato qualche differenza nei valori massimi dell'acidità; differenze maggiori nella forma della curva, sia con lo stesso tipo di sondaggio sia con metodi diversi. Ma in genere possiamo dire che ogni malato ha tendenza a rientrare costantemente in uno dei tre gruppi di classificazione.

Dei malati affetti da ulcera duodenale (11 casi, 19 sondaggi) la maggior parte (6) presentava un'acidità costantemente elevata sopra la norma; in tre i valori erano normali; in due inferiori alla media. Nei diversi pasti il tipo di secrezione non variava sensibilmente. Il RD è stato presente in 7 malati su 11, cioè quasi nei 65 % dei casi. In uno stesso individuo il reflusso, o mancava sempre, o era costantemente presente nei giorni successivi, indipendentemente dal tipo di sondaggio. Il reflusso era rappresentato quasi sempre esclusivamente da bile e solo in via eccezionale la tripsina unita alla bile. Questo reperto si è verificato soltanto in un malato con valori di secrezione ipercloridici (non però negli altri casi di acidità normale o inferiore alla norma). Il reflusso fu riscontrato a digiuno in due soli sondaggi; non possiamo per ora affermare che il suo reperto nel succo a digiuno sia costante o meno nello stesso soggetto. In un solo caso il reflusso ebbe un andamento continuo, sia a digiuno che in tutte le estrazioni successive e si tratta precisamente di un malato con ipercloridia. In nessun caso ci siamo potuti formare il concetto, che il reflusso segua un andamento periodico-ciclico; e sebbene la troppo breve durata dei nostri sondaggi nei confronti con quelli di Iwanow non ci permetta di negare recisamente questo reperto, pure in base ai nostri risultati non abbiamo alcun dato che consenta di confermarlo. In questo gruppo di curve manca nel modo più assoluto alcun fondamento all'ipotesi che il RD intervenga per regolare il tasso acido del contenuto gastrico. Se osserviamo i rapporti fra acidità e reflusso, vediamo che esso è presente nel 60 % circa dei casi con ipercloridia; nel 20 % dei casi con acidità normale, nella totalità di quelli con ipocloridria. Nessun rapporto esiste poi fra questi due elementi considerati rispetto ad un determinato sondaggio; infatti il reflusso può intervenire in un punto qualunque, il più alto come il più basso della curva di secrezione, la quale pare seguire il suo andamento sia crescente che decrescente, senza esserne menomamente influenzata. Altresì riteniamo erronea la supposizione che il reflusso stimoli un'ulteriore secrezione gastrica acida; cosa che in nessun caso abbiamo potuto sospettare. In quanto ai rapporti tra reflusso e tipo di sondaggio, sebbene il RD prevalga nei sondaggi frazionati a digiuno, e sia molto minore dopo colazione di prova, pure anche qui dobbiamo escludere l'ipotesi che l'intervenuta di-

gestione alimentare arresti di colpo il reflusso. Nello stesso individuo, come nei diversi individui nei giorni successivi e nei diversi pasti, il reflusso appare irregolare come insorgenza, intensità, andamento e durata (vedi tab. I).

TABELLA I. — *Ulcere duodenali.*

	N.	Ipercl.	Acid. n.	Ipocl.	RD	Bile	Trips.	B + T	Refl. a dig.	Refl. cont.	Refl. ass.
Casi.	11				7						4
Sondaggi	19	11	6	2	9	8	—	1	2	1	10
Fraz. a dig.	8	7	1	—	5	5	—	—		1	3
Col. di Ewald . . .	7	3	3	1	3	3	—	—			4
Col. di Strauss . . .	3	—	2	1	—	—	—	1			1
Istamina	1	1	—	—	—	—	—	—			1

Acidità	N.	Refl. duod.	
		Pres.	Ass.
Ipercl. . .	11	6	5
Acid. norm .	6	1	5
Ipocl. . .	2	2	0

I casi di achilia gastrica studiati sono divisi da noi, come sopra abbiamo esposto, in achilie vere (7) e achilie false (4) osservate in malati affetti da carcinoma gastrico, anemia di Biermer, anemia secondaria, malaria acuta, dispepsia nervosa. I sondaggi, eseguiti con estrazioni frazionate a digiuno e istamina, sono stati complessivamente 20. Tutti i casi di achilia vera dimostrano un'assenza completa, continua, di HCl; un valore bassissimo (sempre inferiore al 20 %) di acidità totale, che oscilla per lo più parallelamente all'HCl. Un'assenza di fermento peptico. Nelle achilie false l'HCl è ricomparso in valori medi nei sondaggi eseguiti dopo iniezione di istamina. Il reflusso è stato presente in 16 casi su 20 (9 malati su 11) cioè circa nell'82 % dei casi.

Anche qui vale l'osservazione della costanza del reflusso per uno stesso soggetto nelle diverse condizioni di esperimento. Il reflusso era rappresentato in prevalenza da bile e tripsina contemporaneamente presenti (10); da tripsina sola meno spesso (5); raramente da bile sola (1). L'obbiezione che il potere triptico sia da attribuirsi alla presenza della concomitante gastrite trova risposta in due ordini di fatti: 1) in quei casi in cui manca ogni potere triptico pur in presenza di una gastrite grave; 2) nella presenza regolare di tripsina anche nelle achilie false senza segni citologici di gastrite.

In otto casi si presenta reflusso a digiuno. In due di questi il reflusso assume andamento continuo. Anche in questo gruppo di ricerche manca ogni rapporto tra acidità e reflusso; nè si può parlare mai di un andamento periodico ciclico di questo (ved. tab. II).

Tabella II. — *Achilie.*

	N.	Achil. vere	Achil. false	Refl. d.	Bile	Trips.	B + T.	Refl. a dig.	Refl. cont.	Refl. ass.
Casi . . .	11	7	4	9						2
Sondaggi . .	20	12	6	16	1	5	10	8	2	4
Fraz. a dig. . .	9			8	1	2	5		1	1
Istamina . .	11			8		3	5		1	3

Nel terzo gruppo figurano malati nei quali manca ogni segno di disfunzione gastrica (affetti da ernia, nefrite, peritonite cr., e i più da affezioni epatiche).

Su sette casi esaminati si sono praticati 12 sondaggi (frazionati a digiuno; colazione di Strauss, colaz. di Ewald). Il reflusso è comparso in 5 malati (circa nel 70 %) e in otto sondaggi. La secrezione gastrica ha presentato valori acidi normali in 8 sondaggi, modicamente iper-acidi in 3; ipo-acidi in 1. Oscillazioni che del resto sono comuni anche ai soggetti sani. Il reflusso si è accompagnato più spesso ai valori normali dell'acidità, mancando invece sempre negli iperacidi, ed essendo presente nel caso con ipoacidità. È rappresentato da bile e tripsina; in un caso da tripsina isolata; mai da bile esclusiva. Negli epatici abbiamo rilevato sia presenza che assenza di reflusso; ma in genere la nostra osservazione, estesa oltre i casi riportati, ci permette di confermare il concetto di una frequente presenza di bile nel succo gastrico nelle malattie del fegato. Il reflusso è stato continuo in due sondaggi frazionati a digiuno, eseguiti in un malato con ittero da stasi apparentemente completa. Il reflusso a digiuno si è avuto in 6 casi su 8. Il rapporto coi tipi di sondaggio ha dato al solito il massimo coefficente di frequenza ai sondaggi frazionati a digiuno (6 casi su 8). Anche per questo terzo gruppo infine confermiamo quanto si è detto nei casi precedenti sulla irregolarità assoluta nell'andamento della curva del reflusso, e sulla inesistenza di rapporti tra questo e il diagramma della acidità (ved. tab. III).

*
* *

Se rivolgiamo ora uno sguardo complessivo ai casi fin qui descritti abbiamo agio di porre in evidenza come, pure in stati funzionali opposti della secrezione gastrica, manchino caratteristiche nettamente differenziali nel comportamento del reflusso. Dall'insieme risultano alcune considerazioni, per altro non assolute: 1) la percentuale di reflussi nelle ulcere duodenali più

TABELLA III. — *Malati che non presentano lesioni dello stomaco.*

	N.	Ipercl.	Acid.norm.	Ipocl.	Refl. d.	Bil.	Trip.	B + T	Refl. a dig.	Refl. cont.	Refl. ass.
Casi	7				5						2
Sondaggi	12	3	8	1	8		1	7	6	2	4
Fraz. a dig. . . .	6	—	5	1	6	—	—	6		2	—
Col. di Ewald. . . .	3	1	2	—	2	—	1	1			1
Col. di Strauss. . .	3	2	1	—	—	—	—	—			3

Acidità	N.	Refl. duod.	
		Pres.	Ass.
Ipercl. . .	3	—	3
Acid. norm. .	8	7	1
Ipocl. . .	1	1	—

bassa che nelle achilie (65-85 %), ma quasi uguale a quella, che si verifica nei malati non affetti da lesioni dello stomaco (65-70 %); la maggior percentuale di reflusso di tripsina nelle curve ad acidità normale o inferiore alla norma, che nelle curve di tipo iperacido; 3) la tendenza ad un più sensibile e frequente reflusso negli epatici; 4) l'indipendenza tra presenza di reflusso e malattie dell'apparato digerente, pur notandosi differenze non caratteristiche nell'andamento e nei caratteri di questo in diversi stati morbosi; 5) la costante presenza o mancanza del reflusso in uno stesso individuo in diverse condizioni di esperimento.

Non esistendo quindi tra i nostri tre gruppi differenze fondamentali nel comportamento del reflusso, è permesso di considerare questi risultati non più separatamente, ma nel loro complesso (ved. tab. IV). Rispetto ai sondaggi eseguiti, si è verificato il reflusso nel 65 % dei casi. Nel 33 % si notava reflusso nello stomaco a digiuno. Nell'11 % il reflusso assumeva un andamento continuo. Il reflusso è più frequente nelle estrazioni frazionate a digiuno (80 %); segue l'istamina (70 %); la colazione di Ewald dà il 54 %; la colazione di Strauss infine il 16 %. Come era noto prevale quindi il reflusso all'infuori di ogni attività digestiva. Il reflusso sta con l'acidità nel rapporto seguente: 42 % nell'ipercloridria; il 62 % nell'acidità normale, l'86 % nell'ipo e achilia. Si ha reflusso ad andamento continuo soltanto con valori normali o bassi di acidità e tanto più frequente quanto più bassi sono questi.

In conclusione noi siamo portati a negare ogni specificità di andamento al RD nelle diverse forme morbose. A negare quindi altresì ogni possibilità di applicazioni clinico-diagnostiche. Egualmente ci manca ogni elemento per

TABELLA IV. — *Il Refl. Duod. in relazione coi diversi tipi di sondaggio e con le variazioni dell'acidità.*

	N.	R. D. pres.	R. D. ass.	Refl. cont.	Refl. a dig.
Sondaggi	51	33	18	5	15
Fraz. a digiuno . . .	24	19	5	4	
Col. di Ewald. . . .	10	5	5		
Col. di Strauss. . . .	6	1	5	1	
Istamina	11	8	3		
Ipercl.	15	7	8		
Acid. norm.	17	11	6	2	
Ipocl. e Achil. . . .	19	15	4	3	

parlare di un suo andamento periodico-ciclico, in relazione con determinati stati funzionali dell'attività digestoria gastrica. Quanto all'attribuire al RD una funzione specifica nella fisiologia della digestione, crediamo sia prematuro ed esuli dalle nostre indagini; è ad ogni modo azzardato volergliene imporre l'una piuttosto che l'altra, ed attribuire un significato telologico a reperti, che, seppur certi, nulla autorizza a considerare come necessari piuttosto che incidentali. È ad ogni modo opportuno tenere presente la possibilità che il normale gioco pilorico, necessariamente subordinato a tanti e così diversi fattori costituzionali, normali e morbosi, possa bastare di per sè solo a giustificare il meccanismo del regurgito duodenale.

*
* *

Nel corso delle nostre esperienze abbiamo avuto occasione di ricercare e dosare sistematicamente il contenuto del succo gastrico in ammino-acidi; scopo delle nostre indagini era soltanto quello indiretto dell'esame dell'attività triptica; e nel caso particolare questo dosaggio compariva soltanto come controllo dell'esperienza. Tuttavia ci siamo abituati a considerare questo valore a sè, sia per la sua relativa entità, tutt'altro che trascurabile, sia per la costanza con la quale si presenta. Che vari liquidi organici abbiano un certo contenuto in ammino-acidi è fatto noto: altrettanto possiamo ora affermare per quanto riguarda il succo gastrico.

L'esame dei valori da noi riscontrati, limitato ai singoli gruppi della precedente classificazione, non ci ha fatto rilevare alcunchè di caratteristico nell'andamento del diagramma dei valori in ammino-acidi, all'infuori di reperti un poco più alti in genere delle achilie, un poco più bassi nelle ulcere duodenali.

Ma anche passando all'esame cumulativo dei nostri reperti, non siamo giunti che a conclusioni negative, che ora riassumiamo: 1) gli ammino-acidi non mancano quasi mai nel succo gastrico. In via eccezionale sono assenti in una singola estrazione. In un solo caso mancarono costantemente per tutto il sondaggio senza che si potesse porre questo reperto in relazione con alcun

fatto morboso; 2) il loro valore oscilla in genere tra l'1 % e il 20 % di acidità in NaCH 10/n nelle ulceri duodenali, e raggiunge in alcune achilie, ma anche in malati non gastrici i valori estremi di 35-38 %. Nessun sondaggio però ha presentato tali cifre massime come valori costanti; 3) nessun rapporto esiste tra la curva dell'acidità e quella del contenuto in AA.; 4) nessun rapporto con la presenza di bile in particolare o di RD in genere; 5) nessun rapporto col tipo di sondaggio e di pasti utilizzati; 6) nessun rapporto con la quantità del succo secreto; 7) nello stesso individuo si hanno nei sondaggi successivi oscillazioni discrete sia nel quantitativo che nella curva; 8) quasi sempre il valore del contenuto a digiuno è alto rispetto ai valori medi dello stesso sondaggio.

Da questa esposizione risulta che il reperto di AA nel succo gastrico rappresenta un attributo generico del succo gastrico come liquido organico. Nessun rapporto può essere invocato tra questo reperto e la funzionalità gastrica: solo rimanendo da indagare se spetti agli AA quell'attività antipeptica che Jarno ha loro attribuito; ma su questo problema noi non siamo in grado di emettere in giudizio definitivo. In base alle nostre osservazioni possiamo però escludere che da questo reperto possa scaturire un qualsiasi contributo alla diagnostica clinica della funzionalità gastrica, e delle sue modificazioni morbose.

CONCLUSIONI.

Dall'esame complessivo del materiale studiato siamo giunti alle seguenti conclusioni inerenti al problema del reflusso duodenale:

1) Nell'insieme dei sondaggi eseguiti il RD è presente nel 65 % dei casi. Esso è più frequente nei sondaggi frazionati a digiuno, e dopo iniezione di istamina (circa il 75 %); meno frequente dopo colazione di prova (circa il 40-50 %). Nei confronti con i valori dell'acidità si è verificato il massimo di frequenza nelle achilie (86 %), il minimo nell'ipercloridia (42 %); una frequenza intermedia nell'acidità normale (62 %).

2) La comparsa del RD in un determinato momento di un determinato sondaggio appare indipendente dal contemporaneo tasso acido del succo gastrico. Inoltre l'immissione del contenuto duodenale nello stomaco sembra non modificare la curva dell'acidità di questo.

3) La curva del RD non ha caratteristica nè costanza alcuna sia rispetto all'individuo che al pasto, che alla forma morbosa. Nei casi esaminati non si è mai potuto osservare un andamento periodico-ciclico del reflusso stesso.

4) In un medesimo individuo il RD tende ad apparire o ad essere assente in modo costante nei giorni successivi e coi diversi tipi di sondaggio.

5) Il RD è rappresentato da bile e tripsina associate, oppure dall'una o dall'altra isolatamente. La tripsina è più spesso assente nelle curve ipercloridriche, ove compare quasi esclusivamente la bile. Più frequente nelle curve normali e ipocloridriche dove predomina nettamente come frequenza sulla bile.

6) Il RD a digiuno è presente nel 33 % dei sondaggi.

7) Il RD assume un andamento continuo nell'11 % dei sondaggi; preferibilmente in casi di ipochilia e in soggetti affetti da malattie del fegato.

8) Nello stomaco sono normalmente presenti in varia quantità ammino-acidi, cui pare non spetti alcuna funzione nel chimismo gastrico. L'andamento del loro valore quantitativo appare indipendente dalla presenza o meno di RD. È quindi difficile poter spiegare alcune ipotetiche funzioni della bile refluita in base al suo contenuto in ammino-acidi.

9) il RD non agisce in nessun caso come valvola di sicurezza, nel senso che tenda a mantenere sotto una determinata soglia il valore dell'acidità gastrica.

10) Il RD è indipendente da ogni condizione morbosa dello stomaco o del duodeno, e ne può essere influenzato solo indirettamente attraverso le modificazioni dell'acidità.

11) I reperti fornitici dallo studio del RD sembrano escluderne ogni possibilità di applicazione, sia alla patogenesi che alla diagnostica dei vari stati morbosi dello stomaco, intestino e ghiandole annesse.

RIASSUNTO.

L'A. ricorda i precedenti lavori sull'argomento e mette in rilievo i fattori d'errore dei diversi metodi di chimica clinica applicati allo studio dei fermenti pancreatici refluiti nello stomaco. Espone la tecnica delle proprie ricerche ed i risultati raggiunti. Mette in evidenza la costante presenza di amminoacidi liberi nel succo gastrico. Indica in quali condizioni e con quale frequenza si verifichi il RD rispetto allo stato della funzionalità gastrica ed al tipo di sondaggio usato, e quale valore clinico gli possa essere attribuito.

BIBLIOGRAFIA.

Boldireff. Erg. der Physiologie, 1911.
De-Benedetti. Policlinico, Sez. Med., 1927, n 3-4.
Deutch e Rurup. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1922, Bd. 38.
Ehrmann. B. Klin. Wochens., 1908, n. 37.
Enriques e Sorensen. Zeitschr. f. Phys. Chemie, 1903, 63, 27.
Giannoni. Riv. Crit. di Clin. Med., 1928, n 3.
Girardi. Arch. di Patol. Clin. Med., 1923, vol. II, fasc. V.
Id. *Diagnosi clinica della funzionalità gastrica.* Torino, Minerva Medica, 1925.
Gross. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1920, 132, p. 121.
Harris. Proc. of the Royal Soc., 1924, 14, 440
Heteny e Vandorfy. Zeitschr. f. inn. Med., 1920, n. 130.
Jarno. Wien. Kl. W., 1920, n. 41; Arch. f. Verd. krank., Bd. 45, S. 50.
Jarno e Vandorfy. D. M. W., 1921, n. 14; Arch. f. Verd. Krank., Bd. 27, n. 4-5.
Ivanow. Arch. f. Verd. Krank., Bd. 38, n. 3-4; Russische Klin., 1926, n. 23.
Medes, Grace, Wright. Journ. Clin. Juvest., 1928, 6, 403.
Ponticaccia. Giorn. di Clin. Med., 1923, n. 17.
Salinger. Arch. f. Verd. Krank., Bd. 38, 338.
Scimoni. Riv. crit. di Clin. Med., 1922, n. 5-6, pag. 49.
Vandorfy. Arch. f. Verd. Krank., 1929, n. 3-4.
Varisco. Pavia, Marelli, 1910.

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. Ascoli †, dir. — A. Pozzi, resp.

Anno XXXVIII Roma, 1° Dicembre 1931 - X Num. 12 (fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI †
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE — R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Dati sperimentali sul valore profilattico dell'anatossina difterica.

Prof. TOMMASO PONTANO, prof. inc.

In un mio recente lavoro sul valore del siero nell'esperimento e nella clinica dell'infezione difterica (v. *Policlinico*, Sez. Med., 1931, n. 10), ho raccolto una documentazione che avrà sorpreso i credenti nei dogmi immutabili della sieroterapia, ma non avrà recato meraviglia a chi ha diretta larga esperienza di malati, e a chi ha seguito le vicende del siero antidifterico tra gli entusiasmi del passato e gli scetticismi di questi ultimi anni, tra le ipotesi inverosimili dei credenti e la visione netta degli insuccessi della sieroterapia nelle gravi epidemie che qua e là si accendevano.

Il problema della difesa contro la difterite è tornato all'ordine del giorno: nel '27 l'Accademia di Medicina di Parigi « considerando che la difterite si era manifestata l'anno prima con una malignità speciale, *determinando una mortalità elevata* », emetteva il voto che la vaccinazione antidifterica fosse istituita tra i bambini, che frequentano le scuole. Alle epidemie di Amburgo, degli Stati Uniti, di Berlino, di Parigi ogni paese può aggiungere un nuovo documento sugli insuccessi della sieroterapia.

La vaccinazione che avea avuto i suoi precursori, (Bandi, Anderson, Lowenstein, ecc) trovava numerosi i sostenitori, e, in alcune nazioni, la vaccinazione con la T. A. di Behring, si diffondeva con larghezza, a malgrado delle difficoltà e delle incertezze di applicazione.

Quando nel '23 Ramon propose come vaccino una tossina, resa tossica con l'uso del formolo, e appoggiò la proposta con la dimostrazione sperimentale della vaccinazione nell'animale, l'iniziativa trovò il mondo degli studiosi pronto non solo al controllo, ma subito all'applicazione su larga scala.

L'entusiasmo, abbandonato il siero, si riversò, come su una grande promessa, sulla anatossivaccinazione.

L'espediente di Ramon non era nuovo: era stato tentato da Löwenstein (1909-14); e prima d'esso da Burkhard, Glemy, Anderson. Spetta a Ramon il merito di avere studiato a fondo il problema e di essere riuscito a trasformare la *tossina* in *anatossina* (tossina atossica), di aver dimostrato che l'anatossina si comporta come una sostanza nuova, che mantiene una stretta specificità, che ha la caratteristica di antigene intrinseco, (flocculazione) vaccinante, irreversibile, stabile.

L'anatossina è secondo Ramon un antigene intrinseco perchè essa flocula in presenza di siero antitossico; il suo valore può essere determinato *in cifre di unità antitossiche;* quanto più alto è il titolo dell'anatossina tanto più grande è il suo potere vaccinante.

Mentre è innocua, *vaccina* l'animale, rendendolo resistente a migliaia di dosi mortali di tossina; *vaccina il cavallo*, di cui il siero mostra la stessa capacità antitossica di quelli inoculati con la tossina attiva.

Vaccina l'uomo; dopo una serie di iniezioni di anatossina, la *reazione di Schick diviene negativa;* con la vaccinazione, *morbilità* e *mortalità* in alcuni paesi sono scese o addirittura ridotte a zero. In vitro, nell'esperimento, nella statistica, la difesa contro la difterite già trova, secondo i più, una seconda risoluzione con l'uso del vaccino di Ramon.

Gli entusiasmi sono cresciuti in questi ultimi anni a tal punto, che i governi si preparano, dopo averne aiutato la diffusione, a rendere obbligatoria la vaccinazione.

Tutto l'edifizio costruito da Ramon e dai suoi collaboratori è suscettibile di qualche critica.

La flocculazione, che Ramon mette in prima linea come il mezzo più utile a saggiare il grado del potere antigene dell'anatossina, e la innalza a metodo di dosaggio del potere vaccinante, non è accolta da qualche autore con la stessa fede: nell'esperimento in animale anatossine quasi prive di potere flocculante possono esser buoni antigeni vaccinanti (Zingher); per tali autori solo l'esperimento in animale ha valore dimostrativo per provare la bontà dell'anatossivaccino, quell'esperimento che Ramon non consiglia, per l'incostanza dei resultati.

Rimproverano all'anatossina di Ramon alcuni clinici scarso valore antigeno vaccinante; credono anzi che gl'insuccessi del siero curativo sono dovuti al fatto che invece della tossina si usa l'anatossina per vaccinare i cavalli; ma l'esperimento sul valore dei sieri antitossici così prodotti, ha dato torto ai Clinici.

Infine non vedono alcuni nella reazione di Schick un segno sufficiente per provare la recettività o la difesa contro la difterite e negano quindi alla reazione il valore di controllo al successo o all'insuccesso della vaccinazione. In effetti individui, guariti della difterite, hanno talora la reazione di Schick positiva, possono averla negativa malati di difterite; diviene la Schick negativa dopo una iniezione di siero di cavallo, e se anche la Schick ha rapporto di parallelismo col contenuto in antitossina, guariscono molti difterici senza che aumenti il contenuto antitossico nel loro siero; Schick negativa infine può corrispondere ad un contenuto di antitossina assai inferiore ad 1/30 di U. I. in 1 cmc.

Friedeberger ricorda che in popoli i quali non conoscono la difterite (Groenlandia) la reazione di Schick diviene nell'adulto negativa (maturità

umorale). La reazione di Schick non rappresenta un metodo sicuro per provare la immunità acquisita; eppure tutti i recenti lavori hanno in questa reazione il controllo fondamentale.

Le statistiche purtroppo sono sotto il dominio dell'affetto di parte. La statistica in medicina è il mezzo più comodo per inneggiare prematuramente al siero antidifterico, come alle T. A. di Behring, come all'anatossina di Ramon; e si può, quando si vuole, con lo stesso mezzo e nello stesso tempo vituperare, come fa Friedeberger, e il siero antidifterico, e l'anatossina e le T. A. di Behring.

L'esperienza insegna ad essere prudenti e ad usare estrema severità nell'accettare i resultati di questi primi 7 anni di pratica vaccinica.

Regna l'accordo finora sui dati sperimentali in animale circa il valore vaccinante antitossico dell'anatossina: l'animale recettivo (la cavia), inoculata con anatossina, diviene immune contro molte dosi mortali di tossina; *è cioè provato che l'anatossina vaccina contro la tossina;* c'è da domandarsi prima di riportare il successo dall'animale sull'uomo, come si fece per il siero antidifterico, e prima di concludere che inoculando anatossina scompare la difterite, c'è da domandarsi se la *difesa antitossica riassume in sè tutta l'infezione difterica nell'uomo.*

Ora come io ho chiaramente fatto notare nel mio già citato lavoro: *è grosso errore clinico identificare nel pericolo tossico il pericolo della difterite umana.* Ho già dimostrato che la *mortalità per tossiemia nell'ordinaria visione della malattia difterica umana è tutt'altro che frequente,* e che *i pericoli maggiori sono nell'attecchimento del germe* e nell'*evoluzione di una malattia locale laringea, grave per sè e per le complicanze.*

L'anatossina, vaccinante contro la tossiemia, quale valore ha contro l'attecchimento del germe?

È l'animale veramente difeso contro l'infezione difterica, come può essere l'animale profilassato col siero?

Esperienze personali.

In tema di difterite, dopo le classiche esperienze di Behring, ogni ricerca si è polarizzata verso la tossiemia. Si valuta un siero, saggiandolo in confronto dell'azione delle tossine standardizzate, si valuta un mezzo vaccinante, saggiando gli animali solo con la tossina. L'esperimento per mezzo dei germi viventi è rifiutato dai più, e perchè, secondo il concetto dominante, la tossiemia rappresenta l'infezione, e perchè non v'è nulla di più irregolare ed esasperante per lo sperimentatore, quanto il comportamento dei vari animali, anche di uno stesso lotto, vaccinati o non, di fronte alla inoculazione di quantità dosate di germi. Così, come nel controllo sperimentale del valore dei sieri, e per le stesse ragioni, *ho preferito ricorrere all'infezione sperimentale, e non alla tossiemia sperimentale,* per avere elementi di giudizio sul valore della vaccinazione con l'anatossina.

Le difficoltà potevano essere superate: si trattava di sperimentare con un germe virulento, di virulenza stabilizzata. Nei numerosi tentativi, noi ci siamo incontrati in uno stipite, isolato da un malato gravissimo di difterite, con tutte le proprietà morfologiche e culturali e biologiche, tipiche, che ha presentato fin dall'inizio una discreta virulenza. Coltivato sempre in siero di Löffler, esso ha mantenuto, negli innumerevoli passaggi, le caratteristiche e il grado di virulenza. Dopo un anno esso lo conserva ancora intatto: una patina di 24 ore è sospesa in 5 cc. di soluzione fisiologica; 1/10 di cmc.,

inoculato per via sottocutanea, uccide nello spazio di 18-30 ore una cavia del peso dai 300 ai 400 grammi. L'effetto letale è costante, la lesione locale (edema) è per lo più scarsa, la morte si determina con la sindrome nota tossica; si trova sempre all'autopsia edema locale modico, surrenalite acuta spesso emorragica, essudazione ed emorragie delle sierose; non raramente è dato di isolare il germe dal sangue del cuore, sempre si isola virulento dall'edema locale. Con dosi di 1/10 di cmc. raramente l'animale sopravvive per qualche giorno e in tal caso la lesione locale (edema emorragico) assume vaste proporzioni.

I vantaggi dell'esperimento sono evidenti: non che l'infezione del sottocutaneo della cavia possa sovrapporsi all'infezione umana; ma, a differenza dello sperimento con la tossina, essa permette, in comune con l'infezione umana, di stabilire e di seguire: *a*) l'attecchimento del germe; *b*) l'entità del danno locale; *c*) il decorso della lesione sull'animale vaccinato; *d*) l'importanza dell'intossicazione tossibacillare.

Abbiamo adoperato tre qualità di anatossina, due italiane (Istituto sieroterapico Milanese valore in U. Fl. = 10; Istituto sieroterapico Nazionale valore in Un. Floc. = 15), ed una tedesca (Istituto Behring di Marburg).

Ne abbiamo saggiato la innocuità sull'animale; tutte le anatossine adoperate si sono dimostrate innocue sia a piccole che a grandi dosi (fino a 5 cc). Su circa 200 cavie inoculate ne abbiamo perdute 4: nessuna però ha presentato segni locali, indice di una eventuale residua tossicità, e le surrenali, tranne che in una, non mostravano lesioni emorragiche.

Nella vaccinazione degli animali contro l'infezione da bact. della difterite abbiamo prima saggiato dosi che noi chiamiamo *normali per la cavia*, ossia dosi proporzionali a quelle proposte ed usate per l'uomo. Conservando il numero delle injezioni (3) e la distanza consigliata tra una e l'altra injezione.

Un lotto di 6 cavie sono vaccinate con anatossina I. S. M.; dosi 0,015-0,030-0,045, ogni dose diluita in 1 cc. di soluz. fisiol. sterile, intervallo 20 giorni tra 1° e 2°, 15 giorni tra 2° e 3°. Dopo 1 mese e mezzo dall'ultima inoculazione vaccinante 2 cavie sono saggiate con tossina, 4 con emulsioni di germi.

Una cavia inoculata con 1 dose letale di tossina sopravvive. Una cavia inoculata con 5 dosi letali muore in 24 ore.

Le altre 4 cavie sono inoculate alla stessa epoca con 0,25-0,50, due con 1 cmc. di emulsione di germi. Muoiono in 24 e 36 h. le cavie inoculate con 1 cmc., sopravvivono le cavie inoculate con 0,25 e 0,50, però si nota lesione locale e diminuzione di peso. Dopo circa 1 mese muore in cachessia, la cavia inoculata con 0,25.

Un lotto di 10 cavie è inoculato con dosi normali Anatoss. (Behringwerke) (4 dosi 0,005-0,01-0,02-0,025, corrispondenti proporzionalmente a 0,20-0,40-0,80-1 indicate per i bambini.

Dopo un mese dalla fine della vaccinazione si inoculano 0,50, 1, 1,50, 2, 3, 3 1/2 4 cc. di emuls. di germi; sopravvivono solo quelle inoculate con 0,50; muoiono tutte le altre, una in 24 h. (con 1 cmc. di germi), due in 48 ore (con 1 e 3 cmc.), le altre in 3-4 giorni. Nelle sopravvissute enormi tumefazioni locali, con edema emorragico.

Questi due lotti di cavie vaccinate mostrano nei loro chiari risultati, che le dosi normali di anatossina (corrispondenti cioè nei rispetti del peso alle dosi che noi usiamo nell'uomo) sono insufficienti a vaccinare l'animale. Le cavie vaccinate però si comportano, già dopo l'uso di queste dosi piccole di anatossina, diversamente dai controlli: sopravvivono quelle inoculate con piccole dosi di germi (ma sempre in dosi mortali), periscono rapidamente quelle inoculate con dosi di germi 5-10 volte mortali; resiste la cavia ad una

dose mortale di tossina, perisce rapidamente con 5 dosi mortali. Le piccole dosi *di anatossina determinano solo una vaccinazione parziale.*

Ho elevato le *dosi normali per le cavie* raddoppiandole.

Ad un lotto di 10 cavie si inoculano 0,03-0,06-0,09 di anatossina con intervallo di 20 e di 10 giorni (3 cavie muoiono dopo 13-18-19 gg. per cause indipendenti dalla inoculazione di anatossina); dopo 13 giorni dall'ultima iniezione se ne saggiano sei con emulsioni di bacteri difterici (Stipite I) in dosi crescenti 0,50, 1, 1,50, 2, 2,50, 3 cc.

Sulle sei inoculate 3 muoiono in 25-30 ore, e precisamente quelle inoculate con 1/2 cc., con 2 cc., con 3 cc.; le altre tre sopravvivono; presentano lesioni locali più o meno imponenti, che lentamente guariscono.

Con dosi *doppie delle normali per le cavie, la capacità vaccinante dell'anatossina è più manifesta.*

Ho elevato ancora le dosi di anatossivaccino.

Ad un lotto di 14 *cavie* si inoculano 0,50 di Anat. I. S. M. 1, 1,50 (con distanza di 20 g. e rispettiv. di 10 g.).

Dopo 18 *giorni* dall'ultima iniezione si saggiano 4 cavie, con dosi progressive di germi Stip. I, e precisamente con 0,30-0,50-1-1 della sospensione di germi.

Tutte sopravvivono; si manifesta però una lesione locale, edema diffuso, che in 48 h. raggiunge il massimo grado, e regredisce completamente in 5-10 giorni; il peso diminuisce nei primi giorni, le cavie sono un po abbattute, poi divengono vivaci e il peso aumenta progressivamente.

Delle 10 cavie rimaste, 9 sono sottoposte dopo 24 giorni dall'ultima inoculazione ad una dose doppia della dose mortale di germi (0,20), tutte ammalano con malattia locale, che si risolve in 5-10 giorni, *tutte sopravvivono,* i controlli muoiono in 24 ore circa.

Un *lotto di* 18 *cavie* sono inoculate con dosi doppie delle umane (2 cavie muoiono in corso di vaccinazione per cause indipendenti dalla vaccinazione), delle 16 vaccinate 14 ricevono iniezioni (1, 2, 3 cc.), 2 ricevono 2 iniezioni (1-2 cc. di anatossina).

Dopo 19 g. dalla fine della vaccinazione 5 cavie sono inoculate con 1 cc. di sospensione di bac. difterici, *tutte sopravvivono;* piccole lesioni locali, nodulari circoscritte, brevi oscillazioni di peso, poi aumento progressivo.

Le altre cavie sono lasciate per giudicare sulla durata della vaccinazione ottenuta; dopo 4 mesi lo stato di difesa vaccinale *si conserva immutato.*

Elevando adunque le dosi di *anatossivaccino* da dosi piccole 0,01, 0,02, 0.03, a dosi enormi per le cavie 1-2-3 cc., mentre l'anatossina si dimostra innocua, *lo stato vaccinale antitossico che si provoca diviene completo*: le cavie sopravvivono nel 100 % alla inoculazione di dosi 5-10 volte più alte delle dosi mortali ordinarie di bacilli vivi e virulenti; *ma la cavia rimane recettiva all'infezione;* si determinano lesioni locali più o meno evidenti, che si possono ridurre a piccoli nodi nelle cavie vaccinate con grandi dosi. La cultura di questi noduli dimostra la presenza di bac. difterici vivi e virulenti. Nella cavia vaccinata mentre la tossiemia viene quasi annullata (la cavia resta abbattuta per 1 o 2 giorni), il danno locale viene circoscritto, il nodulo viene incapsulato, quasi che i tessuti, liberati dalle scariche di tossina per lo stato vaccinale, restino liberi di esercitare ogni loro potere contro l'aggressione bacterica.

Le cavie residue sono inoculate a distanza di 2 mesi e di 3 mesi dalla vaccinazione, alcune subiscono la 1ª inoculazione, altre sono reinoculate ogni mese. La vaccinazione si conserva immutata; con le successive reinoculazioni le lesioni locali sono però sempre evidenti.

La vaccinazione adunque *completa, diviene stabile;* le reinoculazioni anzi raggiungono un utile effetto poichè le lesioni locali divengono sempre meno estese, e mostrano anzi tendenza netta ad essere più circoscritte.

Ho voluto provare il valore di una sola dose di anatossina.

Ho inoculato un lotto di 5 *cavie;* con dosi progressive di anatossina *una con* 1/2, *due con* 1 cc., 1 *con* 2 *cc.* Inoculate dopo 40 giorni con 1 cc. di sospensione (10 dosi mortali) sopravvive solo quella inoculata *con* 5 *cc.*; le altre periscono nello spazio di 36-48 h. e precisamente in 36 h. quelle inoculate con 0,50, in 48 ore le altre con 1 e 2 cc. di anatossina. Le lesioni locali sono dimostrate più nette e vaste in quelle vaccinate con 5, con 2, con 1 cc. di anatossina.

Si inoculano 10 *cavie con* 5 *cc. di anatossina.* Sopravvivono tutte. Saggiate dopo 1 mese dalla subita inoculazione con 1/2, 1, 2, 3 cmc. di sospensione di germi (Bac. dift. Stip. I), *tutte sopravvivono;* muore il controllo in 30 ore.

Tutte però presentano lesioni locali manifeste già dopo 24 ore. Esse si può dire sono proporzionali alla quantità dei germi inoculati, da un edema circoscritto dell'estensione di un soldo, ad una vasta zona edematosa che occupa i due terzi dell'addome dell'animale. Le lesioni progrediscono nei primi 4-5 giorni. Le cavie diminuiscono di peso, ma si mantengono vivaci. L'edema si arresta, regredisce lentamente, guarisce. Dall'edema nel punto d'inoculazione è isolabile il bac. di Löffler in cultura pura e virulento. Le cavie, arrestatosi il progresso dell'edema, migliorano nel peso e guariscono tutte.

L'esperienza depone nettamente per una chiara conclusione: *con grandi dosi di anatossina* (cc. 5), anche se inoculata in dose unica, si ottiene la vaccinazione antitossica completa e totalitaria della cavia. Probabilmente la grande dose di anatossina col suo lento assorbimento esercita uno stimolo antigenico prolungato, sostituendo la sua azione alle dosi ripetute di anatossina. Anche dopo la grande unica dose la recettività della cavia vaccinata all'infezione si mantiene immutata.

Conclusioni sui dati sperimentali.

Le conclusioni che si possono ricavare dalle esperienze di vaccinazione contro l'infezione bacterica nelle cavie sono assai nette:

1) L'anatossina di Ramon si dimostra innocua per le cavie, a dosi assai elevate.

2) L'anatossina di Ramon determina vaccinazione contro molte dosi mortali di tossina difterica: la tossina non giunge a provocare nei vaccinati tossiemia mortale; non determina accidenti locali; o li riduce in proporzioni lievi e trascurabili.

3) Le dosi di anatossina vaccinanti sono *le dosi alte.* Per le cavie sono necessarie dosi di anatossina, pari a quelle usate per l'uomo, e la vaccinazione è più completa se le dosi si raddoppiano.

4) L'anatossina preserva dalla morte l'animale vaccinato e inoculato con bact. virulenti difterici.

5) Sono in percentuali del 100 % risparmiati dalla morte gli animali vaccinati e inoculati con dosi cinquanta volte superiori alla dose mortale di bacilli difterici virulenti, se la quantità di anatossina inoculata è molto elevata, e raggiunge anche il doppio di quella usata per la vaccinazione umana.

6) Le cavie vaccinate però contraggono l'infezione; si provocano cioè segni locali dell'infezione; la vaccinazione protegge contro la tossiemia mortale non contro l'attecchimento del germe e lo svolgersi dell'infezione locale.

7) Le lesioni locali (edema con produzione di pseudomembrane ed emorragie) hanno decorso che si prolunga per 5-10 giorni mentre l'animale diminuisce di peso; hanno tendenza spontanea alla guarigione. L'uso del siero curativo non modifica l'andamento dell'infezione locale.

8) Una sola grande dose (5 cmc.) di anatossina può vaccinare le cavie contro l'infezione.

Considerazioni. — Le conclusioni sperimentali si prestano a qualche considerazione assai importante nei riguardi dell'infezione umana.

1) Dalle esperienze in animale risulta che sia l'intossicazione con tossina difterica, sia la tossiemia mortale degli animali, provocata con inoculazioni di bacteri virulenti, può essere evitata dalla anatossivaccinazione. L'esperimento però chiaramente avvisa che solo *le dosi alte di anatossina* conferiscono una difesa totalitaria negli animali, per i quali (peso 300 gr.) si deve giungere perfino a *dosi doppie* di quelle usate per i bambini (peso 10-30 Kgr.). La vaccinazione quindi umana, se vuol tener conto delle solide basi sperimentali e non di una aleatoria statistica, o di un incerto controllo, quale è quello esercitato dalla reazione di Schick, deve essere regolata con dosi assai più elevate di anatossina, previo scrupoloso controllo della sua atossicità. Vaccinare con piccole dosi significa provocare immunità antitossica parziale, e in percentuali variabili tra i vaccinati.

2) La vaccinazione antitossica non si può ritenere equivalente *alla vaccinazione totale contro l'infezione difterica,* come pretendono le statistiche a base di reaz. di Schick.

Gli animali vaccinati infatti sono suscettibili di contrarre una malattia locale spesso imponente, se pure essa è meno grave negli animali vaccinati con dosi molto elevate di anatossina. Risorge qui il problema della *voluta identità clinica tra tossiemia e malattia difterica nell'uomo.* La difterite è certamente malattia tossica, *ma il danno tossico,* tranne che in particolari epidemie, *non è nè la causa più frequente di morte nè il pericolo maggiore.*

S'è per questo che la mortalità tra curati e non curati nelle mani di Bourget è stata quasi identica, s'è per questo che Bingel non ha potuto trovare differenze nella esperienza umana tra curati con siero di cavallo e curati con siero antidifterico, s'è per questo che nella nostra esperienza tra i non curati la difterite ha provocato danni uguali a quelli avuti tra i curati.

La mortalità alta nella difterite umana è in rapporto col danno locale: le difteriti faringee hanno una mortalità del 6 %; nelle difteriti laringee si rialza la mortalità totale al 25-30-50 % non certo perchè la difterite laringea è più tossica! Si muore per difterite perchè il bambino, se non è soccorso (intubazione, tracheotomia) muore asfittico soffocato, si muore per complicanza perchè il difterico laringeo, soccorso o non, presenta le terribili complicanze come la broncopolmonite, le stenosi secondarie, la paralisi da processo locale difterico.

Contro i *danni locali, almeno negli animali, la anatossivaccinazione è assolutamente impotente;* coloro i quali sperano che l'anatossivaccinazione eliminerà i pericoli della difterite avranno probabilmente delusioni come furono delusi i credenti ciechi nell'attività del siero; l'esperienza promette che possono essere evitate le morti per tossiemia difterica, ma non promette la difesa contro la difterite del laringe, che è avvenimento clinico più frequente, e assai differente della tossiemia.

L'infezione difterica attecchisce anche nell'animale vaccinato: e di questo dato devono tener conto coloro i quali gridano osanna dinanzi alle statistiche già ottimiste e totalitarie, per evitare che per la vaccina-

zione si cada negli stessi errori che per il siero, e che dopo una parabola ascendente si cada nell'esagerazione del negativismo assoluto.

La vaccinazione non può far scomparire la difterite, se l'attecchimento si verifica anche nel vaccinato.

Si verifica l'attecchimento e si provocano nell'animale vaccinato processi infiammatori locali talora imponenti, tali da far pensare che le localizzazioni difteriche laringee con le tristi conseguenze si produrranno egualmente. Nell'uomo la vaccinazione anatossica giungerà più in là di quello che l'esperimento promette? Io sto raccogliendo casi di vaccinati con lesione locale quale si vede in non vaccinati; e non ci culliamo nella speranza e non raddrizziamo le statistiche per farle diventare realtà statistica; evitiamo che i clinici ancora una volta, partendo dall'esperimento di laboratorio, ne deformino significato e conclusioni, con danni evidenti, individuali e sociali.

3) Limitata azione mostra la vaccinazione anatossica e non paragonabile all'azione protettiva del siero *usato a scopo profilattico.* Con questo si evita (v. *Policl.*, Sez. Med., 1931, n. 10) non solo la tossiemia, ma l'attecchimento del germe, si evita cioè l'infezione, con quella si evita la tossiemia, non l'infezione.

Il problema della profilassi della difterite non è che parzialmente risoluto, se veramente si vuole dar giusta importanza all'esperimento in animale; con l'anatossina si ripara ad uno dei danni della difterite: la tossiemia, che non è d'ordinario il maggiore; si trascura la possibilità dell'infezione; la localizzazione particolare di questa, per la sede, resta sempre minacciosa. Si deve riflettere che l'uso del siero, quando la lesione locale è in atto e clinicamente evidente, nulla aggiunge alla protezione; il vaccinato, rispetto ai danni locali, trovasi, per la possibilità dei vantaggi del siero curativo, nelle stesse condizioni del soggetto nuovo. Sperimentare ancora, leggere nelle statistiche con occhio vigile e senza entusiasmi preconcetti sono precisi doveri del momento attuale; « quando l'errore si è posato come una prima pietra, si costruisce su di essa e l'errore non torna mai alla luce ».

RIASSUNTO.

L'A. critica i mezzi di controllo usati per la vaccinazione antidifterica sull'uomo con l'anatossina di Ramon. L'A. riprende lo studio del problema in via sperimentale, controlla l'azione dell'anatossivaccino nell'infezione dalla cavia ottenuta per mezzo del bact. della difterite, virulento. Egli trova che l'anatossina, innocua a grandi dosi, esercita sempre potere vaccinante antitossico, ma che *per raggiungere nella cavia un vero scopo vaccinante bisogna giungere a dosi enormi di anatossina.* Anche una sola dose (5 cc.), purchè enorme nei rispetti del peso dell'animale, può raggiungere lo scopo vaccinante.

La vaccinazione nell'esperimento *è solo antitossica;* a differenza del siero preventivo, l'*anatossina non protegge contro l'attecchimento.* L'A., che sostiene essere il pericolo maggiore della *difterite ordinaria* nella *sede della malattia* (laringe) più che *nella tossiemia,* conclude che l'esperimento in animale non autorizza a prevedere nè la scomparsa della difterite, nè la scomparsa dei casi *gravi per la sede,* mentre autorizza a prevedere la scomparsa delle gravi tossiemie, se le dosi di anatossina saranno notevolmente aumentate nella pratica vaccinica.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
Direttore: Prof. CESARE FRUGONI.

Sulla eosinofilia famigliare (*).

Dott. MODESTO DALLA PALMA.

Numerose sono le cause capaci di modificare il tasso degli eosinofili nel sangue dell'uomo, tasso che comunemente rappresenta il 2-4 % dei vari tipi di leucociti e corrisponde quindi in media a 100-200 elementi per mmc. Questa percentuale nella razza umana è presso che fissa, così che un tale comportamento può essere considerato come un carattere costituzionale ereditario. Fra le cause che ne provocano un aumento più o meno notevole abbiamo tutto il vasto gruppo delle parassitosi, qualunque ne sia la sede d'impianto e di azione, e cioè tanto alcune cutanee, come le pediculosi la scabbia, ecc. ecc. quanto quelle intestinali, come la ascaridiosi, la tenia, l'anchilostoma, quanto infine quelle a localizzazione parenchimatosa come la cisticercosi e la echinococcosi, ecc. Questa eosinofilia da parassiti in certe regioni come nell'Asia Meridionale è tanto diffusa che, per esempio, da molti i cinesi sono stati a torto ritenuti costituzionalmente eosinofili. È interessante il fatto che a questo aumento nelle parassitosi fa invece contrasto una diminuzione più o meno notevole in quasi tutte le infezioni acute, provocate dai vari germi noti e ignoti, costituendo la scarlattina una delle rarissime ed oscure eccezioni fra queste infezioni a decorso acuto.

Una tale riduzione cessa nel periodo della convalescenza, per dar anzi luogo talora ad un aumento. Questo particolare comportamento ha procurato all'elemento eosinofilo l'appellativo di cellula vile da un lato e di cellula della salute dall'altro ed è stato da molti sfruttato ai fini diagnostici e prognostici.

Altre cause frequenti di eosinofilia sono molte dermatosi e varie manifestazioni di tipo più o meno strettamente anafilattico (asma, orticaria, eczema, ecc. ecc.). Abbiamo poi gli squilibri del tono neurovegetativo con prevalenza vagale e certe endocrinopatie. Nel campo dei tumori la eosinofilia è specialmente comune nella neurofibromatosi con un meccanismo assai oscuro e riferibile forse alle comuni concomitanti compromissioni endocrine, forse alle frequenti lesioni cutanee. Un'altra forma che con una notevole frequenza (inferiore però a quella che comunemente è affermato dai trattatisti), dà luogo a emoeosinofilia e il linfogranuloma maligno.

Tutte queste varie cause provocano un aumento di eosinofili tale da portare generalmente la loro percentuale fino al 6-10-15 % con una varietà individuale in rapporto a circostanze complesse, dovendosi però notare che si possono osservare, se pur raramente, reazioni assai più cospicue (20-30 % e molto più) per questi stessi motivi. Naegeli poi riferisce nel suo recentissimo trattato un caso di anchilostomiasi accompagnato da una leucocitosi

---

(*) Comunicazione fatta alla Società Medico-Chirurgica Bellunese nella seduta del 4 settembre 1931.

di 56.000 elementi e con una eosinofilia del 66,2 % e anche Baycott ha potuto osservare un caso della stessa malattia con una eosinofilia del 73 %. Jausion infine riferisce di aver osservato nel Marocco qualche caso di microfilaria e di bilarziosi vescicale con percentuali di eosinofili dal 75 all'80 %. Infatti eosinofilie così cospicue sono certo meno rare nelle regioni tropicali che da noi, sempre in rapporto alla maggiore diffusione e carica parassitaria.

Di fronte a questo gruppo di eosinofilie sicuramente sintomatiche di varie affezioni, eosinofilie che, come abbiamo detto, pur con qualche eccezione, restano limitate a cifre piuttosto basse, in questi ultimi anni sono stati descritti alcuni casi di emoeosinofilia elevata che presentano uno speciale interesse, o per non essere riportabili ad alcuna delle cause sopraelencate, o per raggiungere cifre veramente cospicue, e più frequentemente per essere contemporaneamente caratterizzati da elevatezza di percentuale e incertezza di eziologia.

Alcuni autori poi hanno descritto come interessanti alcuni altri casi di eosinofilia più per la loro distribuzione familiare che per la quantità assoluta e relativa degli elementi stessi; però per molti di tali casi risulta che l'aumento degli eosinofili anzichè essere essenziale e primitivo figura invece come manifestazione secondaria della diatesi essudativa o neuroartritica o di qualche altra causa. La rarità dei casi di grande eosinofilia a eziologia oscura è documentata dal fatto che nel 1923 il nostro Bastai, che ha portato all'argomento un notevole contributo, ricordava, oltre alla discussione di due casi personali (con eosinofilia rispettivamente del 51 % e dell'82 %) e di uno di Benedetti (con eosinofilia dell'82 %) solo altri tre casi di ipereosinofilia. Nel 1929 poi Stewart riferendo un caso personale di morbo di Hodgkin con ipereosinofilia, potè raccogliere solo 4 casi di eosinofilia a distribuzione sicuramente famigliare, 7 di ipereosinofilia da linfogranuloma, e altri 8 infine da causa oscura. La più recente e più ricca, ma non completa, statistica nei riguardi di queste ipereosinofilie (superiori cioè al 20 %), a eziologa oscura, è quella di Chalier e Levrat, i quali poterono infatti raccoglierne 17 casi. Va invece ricordato che in altro campo, e cioè in quello neoplastico, Pisa ha recentissimamente potuto, oltre a uno di personale, raccogliere dalla precedente letteratura 8 casi con eosinofilia superiore al 20 %, per la quale non si ritrovano, all'infuori della neoplasia, altre cause evidenti. Ai vari casi raccolti rispettivamente da Bastai, da Stewart, da Chalier e Levrat e da Pisa, noi con accurate ricerche bibliografiche abbiamo potuto aggiungerne numerose altre di queste ipereosinofilie da causa varia, che, per comodità di future ricerche e di futuri studi su di un argomento tanto interessante e controverso, riteniamo utile riassumere in un'unica tavola (Tavola N. 1) senza poter escludere che neppure la nostra raccolta possa essere esente da qualche involontaria omissione. Questa tavola comprende 50 casi di grande eosinofilia, cifra dalla quale sono esclusi i casi sicuramente in rapporto con stati allergici o con malattie parassitarie. In essa noi abbiamo diviso la casistica in tre gruppi partendo dal criterio eziologico e cioè: abbiamo raccolto nel primo le eosinofilie da linfogranulomatosi, nel secondo quelle da neoplasia, e nel terzo quelle di eziologia varia e molto spesso oscura secondo gli stessi autori.

Se l'intimo significato delle varie eosinofilie prima passate rapidamente in rassegna è ancora controverso, assai più esso lo è per questi rari casi di ipereosinofilia dei quali, come si disse, è spesso ignota anche la ezio-

TAVOLA N. 1.

	Autore	Eosinof. %	Leucociti Totale	Indicazione bibliografica
1	CANTIERI	40	—	Riforma medica, 1919.
2	BONANNO	68	29.000	Policlinico, 1926, p. 1008.
3	BUNTING	68	20.000	Bull. Jonhs Hopkins Hosp., 1914.
4	BUNTING	36	30.000	Bull. Jonhs Hopkins Hosp., 1914.
5	BARRON	44	55.000	Tr. Seect. Pract. Med., 1926, p. 309.
6	WIRZ	49	25 000	Citato da CANTIERI Rif. Med., 1919.
7	DIMMEL	26	16.000	Wien. Arch. f. inn. Med., 1926, 13.
8	LINCOLN	68	49.000	Boston M. e Jour., 1908, p. 677.
9	WEBER	50	11.000	Lancet, 1927, p. 806, n. 2.
10	SLOAN STEWART	90	100.000	Archiv of Intern. Med., 1929, n. 5.
11	CLANZMANN	33	183.000	Deut. Arch. f. Klin. Med., 1915, n. 118.
12	COLLINS e KAPLAN	31	—	Amer. Journ. Med. Sc., 1911.
13	SCHELLONG	28	—	Münch. Med. Woch., 1922, n. 15.
14	KAPPIS	39.5	—	Münch. Med. Woch., 1907, n. 18.
15	STRASSMANN	40	—	Inaug. Dissert., Bonn, 1909.
16	CZAKI	30	—	Wien. Klin. Woch., 1921, n. 9.
17	STRISOWER	45	—	Wien. Klin. Woch., 1913, n. 1.
18	REINBACH	45	—	Archiv. f. Klin. Chirurg., 1893, n. 3.
19	DUNGER	60	37.000	Münch. Med. Woch., 1910, n. 37.
20	SIBLEY	39	28.150	Brit. Journ. Dermat., 1915, n. 27.
21	M. PISA	45	72.000	Minerva Medica, 1931, n. 4.
22	SCHMIDT WEYLAND	67	90.000	Med. Klin., 1926, n. 49.
23	HARRISON e FRANCIS	60	15.000	Amer. Journ. Med. Sc., febbr. 1930.
24	BETTOLO	21	8.500	Studium, 1-12-1930.0
25	SEEMANN e SAIEZEWA	46	45.000	Folia Haematologica, 1928, n. 3-4.
26	BARONE	44	11.400	Haematologica, dicembre 1930.
27	DRENAN e BIGGART	70	70.000	Journ. of Pathol., 1930, n. 33.
28	CIRIO	65	12.000	Riforma Medica, 1926.
29	DELILLE, HURST e SORAPURE	76	35.000	Soc. Méd. Hôpit., Paris, 1930.
30	DELILLE, HURST e SORAPURE	52	22.400	Soc. Méd. Hôpit., Paris, 1930.
31	CLERC	60	25.000	Nouveau Traité de Méd. di ROGER-WIDAL.
32	BOCKELMANN	91	—	Nederlandsch Tijdschrift von Geneeskunde, 28-2-1925.
33	LIEBMANN	55	—	Citato da BONANNO. Policlinico, Prat., 1926.
34	CHALIER e LEWRAT	72	9.000	Sang, 1931, n. 1.
35	AUBERTIN e GIROUX	70	26.000	Presse Méd., 1921.
36	STILLMANN	.70	111.000	Médical Récord, 1912.
37	GIFFIN	75	13.800	Am. Journ. Med. Scienc., 1919.
38	BASS	64	25.000	Am. Journ. Med. Scienc., 1925.
39	SHAPIRO	86	236.000	Trans. New York Path. Soc., 1919.
40	MAC DONALD e SHAW	71	34.000	British Med. Journ., 1922.
41	DUFOURT	41	11.070	Lyon Médical, 1928.
42	BASTAI	51	21.600	Haematologica, 1923, n. 1.
43	BASTAI	82	20.000	Haematologica, 1923, n. 1.
44	BENEDETTI	82	44.900	Haematologica, 1923, n. 4.
45	SMITS	30	10.000	Münch. Med. Woch., 1927.
46	SADI DE BUEN	43	—	Bolotin Soc. Española Biologica, 1918.
47	HAY e EVANS	83	72.187	Quart. J. Med., 1929, n. 1, p. 167.
48	HAY e EVANS	50	46.375	Quart. J. Med., 1929, n. 1, p. 167.
49	FONTON	37	9.300	Clinica Pediatrica, 1928, n. 10
50	GAUGAIN	19	—	Semaine Med., 14-7-1909.

logia. Numerose quindi le ipotesi emesse per tentarne una spiegazione. La ipereosinofilia da tumore, da alcuni si crede come dovuta a sostanze eosinotattiche originate dalla disintegrazione neoplastica, da altri come dovuta a irritazione vagale da parte delle masse neoplastiche, da altri infine (Pisa) probabilmente come un segno della sensibilizzazione indotta dalle proteine del neoplasma. Per alcuni altri casi gli AA., partendo dall'obbiettività dei singoli casi e dal reperto di una notevole leucocitosi (fino a 200.000 elementi) con comparsa in circolo di qualche mielocita eosinofilo, hanno pensato a forme speciali di leucemia, o di mielosi aleucemiche; numerosi altri casi invece sono stati, e sembra più ragionevolmente, interpretati come legati a linfogranulomatosi. Fra coloro che tentarono una interpretazione più ampia del particolare quadro ematologico, che potesse cioè valere per il maggior numero dei casi, alcuni AA. pensano che una tale reazione sia sempre consecutiva a cause estrinseche di natura ancora imprecisabile, più frequentemente parassitaria, altri (Giffin e Giroux), pensano che la eosinofilia sia strettamente connessa a insufficienza respiratoria grave, mentre recentemente Pescatori, riprendendo ed estendendo vecchi concetti, giudica che un tale alterato ricambio respiratorio sia in fondo la base di ogni reazione eosinofila. Altri autori ancora (Bastai, Klingert), avendo potuto dimostrare con ricerche eseguite sui congiunti in senso diretto e collaterale, l'aumento degli eosinofili in altri membri della stessa famiglia all'infuori di ogni causa estrinseca, sono dell'opinione che talora il quadro ematologico, anzichè sintomatico di una reazione organica a cause condizionali esogene, rappresenti invece una pura anomalia primitiva di carattere costituzionale e come tale trasmissibile secondo le leggi dell'eredità.

Recentissimamente Chalier e Levrat poterono mettere in evidenza un fatto assai interessante, su cui gli autori precedenti non avevano richiamato a sufficienza l'attenzione, e cioè la notevolissima frequenza (in 14 sui 17 casi da loro raccolti) con cui i casi di ipereosinofilia corrispondevano a soggetti presentanti splenomegalia più o meno cospicua, splenomegalia che in un numero più ristretto poi era legata eziologicamente all'infezione luetica. Data una così alta ricorrenza del reperto dell'aumento di volume della milza e dati i numerosi lavori che dimostrano anche recentemente correlazioni funzionali fra la milza e la eosinofilia (azione degli estratti splenici, modificazioni ematologiche da splenectomia, ecc. ecc.) essi pongono anche questi casi di ipereosinofilia in rapporto a una insufficienza funzionale della milza, e tracciano anzi, sulla guida della casistica della letteratura da loro raccolta, le linee di una nuova sindrome clinica che essi chiamano *insufficienza splenica eosinofila o grande eosinofilia.* Caratteristiche principali di questa forma sarebbero per quanto riguarda il quadro ematologico: una eosinofilia più o meno spiccata, della quale essi segnano convenzionalmente nel 20 % la cifra minima, e che può arrivare anche al 95 % dei leucociti e che, se può presentare delle oscillazioni, rimane generalmente a livello molto elevato. Accanto all'eosinofilia si osserverebbe spesso una leucocitosi talora assai cospicua senza comparsa di elementi bianchi molto immaturi, e mancherebbe invece sempre una decisa compromissione della serie eritrocitica. Dal lato clinico: accanto ad uno stato generale comunemente buono o discreto e a un decorso molto cronico senza una decisa evoluzione progressiva si osserva spesso una modica epatomegalia, mentre invece, come si disse, quasi costante e spesso assai notevole sarebbe l'aumento di volume della milza che

si presenta a superficie regolare e notevolmente aumentata di consistenza. Rara, passeggera e certamente di natura intercorrente sarebbe infine la reazione febbrile, così come è rara una decisa compromissione del sistema linfatico in genere. Questi AA. pensano che una tale insufficienza splenica possa essere frequentemente di tipo congenito, (gruppo che potrebbe quindi comprendere i casi giudicati da altri AA. come di probabile natura costituzionale) più di rado invece l'insufficienza sarebbe di tipo acquisito e legata allora secondo essi spesso all'infezione luetica.

Di queste varie teorie che tentano di gettar luce sui casi di grande eosinofilia, quella parassitaria o esogena in senso lato ha in proprio favore sia il precedente di molti altri casi di ipereosinofilia con tale eziologia, sia la esperienza che quasi sempre le cosidette forme morbose idiopatiche, essenziali o primitive, testimoniano più la nostra insufficienza di cognizioni e di mezzi di ricerca che la reale mancanza di eziologia esterna; depone però in senso contrario la relativa rarità del quadro ematologico e la impossibilità di individualizzazione del quid infettivo o parassitario e la frequente e spesso cospicua splenomegalia, comune nelle infezioni, ma rara nelle parassitarie.

La teoria che interpreta il quadro ematologico come di natura leucemica urta, anche nei casi con leucocitosi più elevata (100.000-200.000) contro obbiezioni di grande peso, quali la buona sopportabilità della forma, la diversa evoluzione, l'assenza di risentimento della serie eritrocitica e sopratutto la mancanza o la grande scarsezza di quegli elementi immaturi che caratterizzano il quadro leucemico. Difatti anche nei casi più sospetti in questo senso si sono osservati in genere pochissimi mielociti, e questi solo della serie eosinofila, ma nessun'altra forma più immatura, mentre è noto che ogni leucocitosi elevata può essere accompagnata da comparsa in circolo di una certa quantità di mielociti. Molto più difficile è invece almeno per una buona parte dei casi, dato anche il reperto necroscopico probativo in questo senso, escludere forme di linfogranuloma o di mielosi aleucemica, atipiche per il solo fatto della ipereosinofilia. Ma contro l'idea di riportare tutta la casistica a questi due concetti diagnostici si può ad ogni modo ricorrere: per la prima alla mancanza di reazione febbrile, di prurito, di anemia e di reazione ghiandolare, di anergia tubercolinica e al decorso più benigno, per la seconda egualmente alla diversità di decorso e alla mancanza di compromissione linfatica.

La teoria costituzionale ereditaria che trova la sua base da un lato nella impossibilità di spiegare il quadro ematologico con le cause esogene finora note e dall'altro di poterlo invece forse riferire a fenomeni ereditari che si svolgono secondo le note leggi che regolano la trasmissione dei caratteri ereditari, potrebbe farsi forte del fatto che sempre in biologia va tenuto in grande considerazione anche il fattore costituzionale in senso endogeno, per cui davanti alla stessa causa esterna si hanno spessissimo reazioni diverse a seconda del terreno individuale. Vale poi anche il fatto che a carico del sistema emopoietico noi abbiamo nella emofilia e nell'ittero emolitico altre due forme notoriamente trasmissibili in senso ereditario e che in linea teorica, come per gli altri organi e sistemi si hanno spesso mielopragie e morbilità individuali di ordine costituzionale, a maggior ragione questo si può verificare per il sistema emopoietico, che dell'intera economia costituisce il più intimo legame anatomico fra genitore e figlio.

A una tale teoria si obbietta da alcuni che, se ereditaria, la forma dovrebbe anzitutto essere meno rara a osservarsi; e si può obbiettare più giustamente che questo carattere se è, come osserva Bastai, un elemento facile da essere individualizzato data la sua natura numerica, è invece sempre difficile da differenziare dalle forme di eosinofilia di natura esogena e sintomatica. Anche il criterio della distribuzione famigliare, che è per molte altre manifestazioni morbose o anomalie uno dei criteri essenziali e sicuri su cui vengono spesso basate le conclusioni, in questo caso invece è sempre molto discutibile per la possibilità di interpretare (quando manchino rigorosi controlli non sempre facili nelle ricerche cliniche), l'elemento famigliare come esponente del fattore costituzionale anzichè di quello puramente ambientale. Anche lo stesso criterio numerico può mettere frequentemente nell'imbarazzo per l'interpretazione di molti casi essendo molto elastici e convenzionali i limiti posti fra la quantità normale e quella patologicamente aumentata del numero degli eosinofili stessi. Data infine la scarsezza della casistica in proposito e la mancanza di studi rigorosi sull'argomento, sono ancora completamente sconosciuti i tipi di trasmissione che la forma eventualmente assumerebbe.

Assai suggestiva si presenta anche la ipotesi di una insufficienza splenica a base della ipereosinofilia. Si deve però osservare che non mancano argomenti contrari neppure a una tale concezione. È certo infatti che si hanno rari casi a eziologia indeterminabile con milza e altre funzioni spleniche normali; d'altra parte è noto da ricerche cliniche e sperimentali come nella splenectomia, a una fase transitoria di eosinofilia, segua in un secondo tempo il ritorno al normale della formula leucocitaria. Cosicchè in base ai dati finora raccolti a noi sembra che l'importanza della milza in questa alterazione risulti bensì evidente, ma che d'altra parte questo fattore splenico abbia a valere non come pura insufficienza, ma invece come il segno più palese della insufficienza di un sistema ben più vasto, di tutto cioè il sistema reticolo-endoteliale; poichè altrimenti questo ultimo logicamente dovrebbe, come si osserva in seguito alla splenectomia, vicariare anche questa particolare funzione splenica.

Forse più che di una insufficienza vera e propria a noi sembra che si possa qui, come in molti campi della endocrinologia, trattare di una disfunzione di questo sistema reticolo-endoteliale stesso, con stimoli abnormi e rottura del normale equilibrio esistente fra esso e il midollo osseo. Con questa ipotesi forse potrebbero trovar spiegazione sia i casi con milza apparentemente normale e molti altri di morbo di Hodgkin sia quelli a diagnosi oscura, nei quali domina con una notevole frequenza la compromissione della milza o del sistema linfatico.

Certamente la questione è ancora oscura e ogni nuovo contributo quindi può riuscire utile per orientare sulla giusta interpretazione. Riferiamo per questo un caso che fu oggetto di osservazione e di studio da parte nostra per un periodo di oltre 6 mesi.

C. Romana, di anni 34, nata a Conselve e domiciliata ad Agna, casalinga. Entra in Clinica il 30-10-30.

Genitori vivi e sani, un fratello e cinque sorelle vivi e sani; solo una pare affetta da forma luetica. Tre fratelli sono morti in tenera età per cause non precisabili. Nulla di notevole nei collaterali. Non segni di diatesi essudativa, non manifestazioni di tipo

allergico; solo molti fra i piccoli nipoti della paziente sono abitualmente portatori di ascaridi.

Anamnesi personale. — Sviluppo psichico e fisico normale. Mestruazioni iniziate a 14 anni, in seguito sempre regolari. Sposò a 23 anni un uomo sano dal quale ebbe tre gravidanze; due figli sono vivi e sani, uno morì a 15 mesi di gastroenterite acuta.

Alimentazione normale, non abusa di vino nè di liquori.

Non ha sofferto malattie di importanza fino all'età di 28 anni. A quest'epoca, durante il terzo puerperio ammalò ripetutamente di pleurite essudativa; infatti la prima malattia la obbligò a letto per circa un mese e ad altrettanto tempo di convalescenza; poi stette bene per circa 2 mesi quando sopraggiunse controlateralmente un secondo versamento che durò circa tre settimane. Potè poi rimettersi bene ed ingrassare, senza presentare alcun altro residuo che qualche dolore alle spalle nei primi mesi successivi alla malattia.

Già 5-6 mesi prima dell'ingresso la paziente accusava qualche vago dolore all'epigastrio dolore al quale essa non dava grande importanza. Ma i disturbi assunsero un'intensità maggiore circa due mesi prima dell'ingresso stesso nella nostra Clinica. Dolore localizzato all'epigastrio, piuttosto intenso, che insorgeva a 2 o 4 ore dai pasti, frequentemente notturno, e che solo talvolta presenta modica irradiazione alla schiena e dura infine una o due ore al massimo. Si calma un po' se ingerisce dell'acqua o del latte. Mai vomito, spesso singhiozzo e scialorrea, mai melena nè ematemesi. Alvo regolare. Soffre anche frequentemente di pirosi ed eruttazioni acide che si accentuano se prende vino, alcoolici o cibi piccanti. Dall'inizio la sintomatologia dolorosa, pur con qualche variazione di intensità, non ha subìto interruzioni. Da qualche tempo accusa verso sera senso di malessere, pare con qualche brivido, ma non ha mai controllato termometricamente queste sensazioni. Appetito conservato. Modica astenia. Qualche raro colpo di tosse, non catarro, non più dolori alle spalle. Calcola di esser calata in questi ultimi 10 mesi di 10 Kg. di peso. Non ha mai osservato elminti nè altri parassiti nelle feci, così come non ne osserva da molto tempo fra i due figliuoli. Ha spesso senso di fame improvvisa e intensa che si calma con l'ingestione di poca cosa, ma non ha appetiti bizzarri. Non si ritiene innervosita. Non ha mai sofferto asma o manifestazioni simili respiratorie; mai disturbo alcuno di tipo allergico neppure fra i numerosi parenti.

E. O. Decubito indifferente. Aspetto non sofferente. Psiche lucida, pronta, ordinata, senza eccessiva tendenza all'iperbole. Stato affettivo normale. Nutrizione scaduta. Cute di colorito normale. Capelli non molto abbondanti; peli disposti come di norma. Non discromie. Muscolatura tonica, efficiente. Scheletro regolare. Sistema linfatico superficiale non particolarmente evidente. Polso di media ampiezza, ritmico, molle, di frequenza normale. Pressione 100-65 (Riva-Rocci). Respiro regolare. Orine 1000-1500. Riflesso oculo-cardiaco (— 10). Capo di forma regolare. Non segni della serie basedowiana. Dentatura discreta, retrobocca normale. Pupille reagenti, d'ampiezza normale, isocoriche.

Collo: nulla di notevole.

Torace: un po' appiattito, indolente, si espande quasi simmetricamente, solo lieve riduzione del fremito e del suono di percussione alla base di destra, con margine polmonare un poco meno espansibile che dall'altro lato. Respiro aspro bilateralmente senza fatti umidi; alla base di destra qualche lieve fruscìo superficiale di tipo pleurico.

Cuore: punta in quinto spazio all'indentro dell'emiclaveare, margine destro al terzo sinistro dello sterno, tratto orizzontale di circa due dita. Toni normali su tutti i focolai.

Addome: modicamente espanso, a pareti piuttosto ipotoniche.

Milza in limiti normali sia verso l'alto che verso il basso.

Il fegato arriva in alto al margine inferiore della sesta costa, in basso deborda circa 2 dita dall'arco costale, a bordo sottile, indolente, di consistenza normale. Nessun reperto palpatorio in sede colecistica. Il rene destro è ptosico di secondo grado. Non si riesce a palpare il rene sinistro. La pressione alla regione ipogastrica sulla linea mediana riesce molesta e quasi dolorosa, specialmente se la malata sta in piedi. La pressione dei comuni punti di repere addominali non riesce particolarmente molesta, ma tutto l'addome è un po' più sensibile che di norma.

ESAMI SPECIALI.

Esame urine, chimico e microscopico: negativo.

Cutireazione tubercolinica: leggermente positiva dopo 36 ore.

Cutireazioni alla Walker: negative.

Pressione arteriosa: 100-65 (Riva-Rocci).
Riflesso oculo-cardiaco: (— 10).
Reazione di Wassermann e Meinicke: negative.
Reazione di Ghedini-Weinberg: negativa.
Intradermo-reazione alla Casoni: negativa.
Esame delle feci: quantità e colorito normale; consistenza uniformemente aumentata. La ricerca chimica della presenza di sangue e quella microscopica dei vari parassiti intestinali riesce ripetutamente negativa sia con esami a freddo che su tavolino riscaldabile. Negativa pure la ricerca delle uova di parassiti su preparati per arricchimento.
Succo gastrico (a digiuno): si ottiene costantemente materiale frammisto a bile di rigurgito, sul quale l'esame chimico dà: HCl libero: assente; acidità totale 0,61; acido lattico assente; Hb. leggermente positiva al Weber.
Succo gastrico (dopo due ore dal pasto di Leube): 100 cmc. aspetto macroscopico: pasto digerito con traccie evidenti di bile. Reazione: acida; HCl libero assente; acidità totale 0,90; Hb. assente; e acido lattico assente.
Sondaggio duodenale: mediante instillazione della soluzione di solfato di magnesio si ottengono i tre tipi di bile a comportamento normale sia dal punto di vista chimico che microscopico.
Esame di sangue: Globuli rossi 4.450.000; Hb. 82; Valore globulare 0,96; Globuli bianchi 16.200. Formula leucocitaria: neutr. 23; eos. 61; mielociti eos. 2; bas. 1; mon. 2; linf. 11. Piastrine 320.000. Resistenza glob. 0,46-0,37. Tempo di emorragia, di coagulazione e retrazione del coagulo: normali. Prova del laccio: negativa.
Esame ginecologico: nulla di notevole.
Esame radiografico del torace, della base cranica, dell'apparato digerente, e della colecisti, mediante tetraiodo-fenolftaleina endovenosa; nulla di particolarmente interessante.

Data una simile anamnesi e una tale obbiettività quasi completamente negativa, i problemi diagnostici che all'ingresso della paziente in Clinica si dovevano affacciare come più probabili erano quelli della ipercloridria (per quanto ad essa non corrispondesse perfettamente nè il ritmo nè il tipo del dolore), e più ancora quelli di un'ulcera duodenale o di una appendicite cronica o di una colecistite. Solo un periodo di attenta osservazione clinica della malata e la istituzione di alcune ricerche complementari potevano condurre ad una diagnosi esatta. Furono così oltre alle ricerche comuni ad ogni ammalato che entra in clinica (e che dovevano portare a un interessante reperto ematologico di sorpresa) eseguiti il sondaggio gastrico e quello duodenale per lo studio della funzione di questo primo tratto dell'apparato digerente e per lo studio della secrezione biliare. Furono successivamente eseguiti rigorosi ed accurati controlli radiografici per mettere in evidenza eventuali lesioni ulcerative o infiammatorie del digerente; fu inoltre eseguito l'esame radiografico della colecisti previa iniezione endovenosa di tetraiodofenoftaleina. Quando infine, come risulta dalla relazione soprastante, altra luce, se non in senso negativo, non si potè ottenere da tutto questo complesso di ricerche e sopratutto in seguito al reperto di una eosinofilia imponente accompagnata a una notevole leucocitosi, si orientarono ricerche e osservazioni cliniche verso un'altra causa e cioè alla parassitosi intestinale e più specialmente alla tenia, come quella che più di ogni altra con le sue proteiformi manifestazioni poteva sostenere una sindrome soggettiva così complessa e riportabile d'altra parte, data la psiche della nostra paziente, a una forma sicuramente organica. La tenia infatti poteva benissimo provocare la capricciosa sintomatologia dolorifica addominale e il deperimento, pur con la conservazione dell'appetito, e sostenere forse anche la eosinofilia per quanto questa si presentasse in forma veramente esagerata.

Furono quindi iniziate subito le più accurate ricerche in questo senso e verso l'anchilostomiasi e l'elmintiasi in genere colla raccolta e osservazione sistematica delle deiezioni, con ripetute indagini microscopiche sulle scariche direttamente o previa messa in opera dei comini mezzi di arricchimento per la ricerca delle uova di parassiti. La paziente fu inoltre sottoposta per due volte all'uso di tenifugo e di antielmintici con nuovi controlli rigorosi sia macroscopici che microscopici delle feci. Dato l'esito costantemente negativo di tutte le ricerche sotto questo punto di vista, le feci furono anche, con quell'accuratezza che la rarità del reperto ematologico richiedeva, studiate ripetutamente al microscopio su tavolino riscaldabile e su materiale appena emesso nella speranza di poter dimostrare in esso la presenza di parassiti più rari nelle nostre regioni (dato che la paziente non era mai uscita dalla provincia di Padova) quali l'amebiasi e la lambliasi, ecc. Tutto questo però ebbe un risultato ripetutamente negativo durante il mese di degenza e di osservazioni in Clinica. Dei vari altri esami di feci ripetute in questi primi 4 mesi dall'uscita dall'Ospedale, tutti ebbero esito negativo se si eccettua la presenza, nell'ultimo, di uno o due uova di tricocefalo in un unico preparato per arricchimento, parassita del quale è concordemente riconosciuto lo scarso potere patogeno.

Partendo dal criterio che la eziologia parassitaria doveva prima che esclusa esser, nel nostro caso in special modo, rigorosamente ricercata come forse la più probabile, abbiamo infine eseguito il trasporto mediante sonda rettale di una certa quantità di materiale fecale della paziente nel retto di due soggetti affetti da neoplasia maligna degenti in Clinica e che a lungo potevano rimanere sotto la nostra osservazione. Ammettendo la eziologia parassitaria intestinale (e pur riconoscendo che poteva trattarsi di parassiti che avessero il loro *habitat* in tratti più alti dell'intestino), si poteva però così sperare di provocare l'infestazione con qualche manifestazione clinica soggettiva od obbiettiva e forse con modificazioni simili della crasi sanguigna. Questi due soggetti vennero a lungo tenuti in osservazione sia dal lato clinico che da quello ematologico, ma con risultato completamente negativo.

Ricerche altrettanto accurate e con risultato altrettanto negativo vennero condotte anche sulle orine e sull'intero apparato genito-urinario per svelare la presenza di forme parassitarie in questa parte dell'organismo.

Dato il reperto negativo sotto questi vari punti di vista ora menzionati, si dovette intanto come giustificazione più probabile della sintomatologia soggettiva dolorosa della paziente pensare, nonostante il reperto radiografico e le prove funzionali negative, alla probabile esistenza di una di quelle ulcere duodenali sottomucose che per la loro localizzazione potevano sfuggire anche a un esame radiografico il più accurato, e giudicare quindi che forse il quadro ematologico fosse indipendente da quello soggettivo doloroso. La paziente infatti potè con un regime dietetico adatto e con una terapia medicamentosa antiacida trarre grandi vantaggi e uscire, dopo un mese di degenza dall'Ospedale quasi totalmente liberata da quegli accessi di dolore molesto e profondo che prima la coglievano quotidianamente. Durante poi questi ultimi 4 mesi, nei quali la paziente si è sottoposta ripetutamente a visita e controlli ematologici nella nostra Clinica, la sintomatologia dolorosa si può considerare completamente scomparsa, pur avendo ripreso un regime dietetico forzatamente inadatto e anche lo stato di nutrizione generale è ritor-

nato pressochè normale. Come risulta dalla tavola (N. 2) in cui è raccolto l'esito dei vari esami più o meno completi a cui fu possibile sottoporre la paziente, si osserva che pur con una discreta riduzione della eosinofilia relativa e con una riduzione molto più notevole di quella assoluta (data la scomparsa quasi completa della leucocitosi) permane ancora un tasso elevatissimo della percentuale degli eosinofili, che mostrano anzi ultimamente una certa tendenza alla ripresa; cosicchè sembra si possa realmente parlare nel nostro caso di una dissociazione fra il quadro clinico doloroso e quello ematologico. Alla spiegazione del reperto della eosinofilia intensa che, come risulta dalla lettura delle varie altre indagini eseguite, risultava unico reperto anomalo della crasi sanguigna (pressochè indifferente essendo infatti il comportamento della serie rossa, dell'emoglobina, delle resistenze globulari e delle varie prove emogeniche ecc. ecc.) si doveva quindi rivolgere lo studio.

Tavola N. 2. — Risultato dei vari esami ematologici eseguiti alla paz. Romana C.

Data	Glob. Rossi	Hb.	V. Gl.	Glob. Bianchi	Eosinof. %
30 - 10 - 30	4.450.000	82	0.96	16.200	63
7 - 11 - 30	—	—	—	—	66
11 - 11 - 30	5.010.000	85	0.85	32.000	75
16 - 11 - 30	4.380.000	—	—	24.000	68
20 - 11 - 30	—	—	—	22.400	—
22 - 11 - 30	4.600.000	80	0.86	22.800	60
29 - 12 - 30	—	—	—	15.600	55
1 - 3 - 31	4.200.000	—	—	14.800	43
28 - 3 - 31	—	—	—	—	54

E infatti, esclusa facilmente nel nostro caso la possibilità di una leucemia eosinofila per la mancanza di qualsiasi dato clinico ed ematologico relativo a una tale diagnosi, (rientrando la scarsa e incostante mielocitosi nei limiti naturali per una così vivace ed elettiva reazione leucocitaria) si potè egualmente escludere anche il linfogranuloma oltre che per l'assenza di qualsiasi reazione del sistema linfatico, per lo stato generale, per la mancanza di reazione febbrile, ecc. Con altrettanta facilità, per ritornare nel campo parassitario, oltre che per la mancanza di localizzazione clinica anche per la negatività dei reperti della Casoni e della Ghedini-Weimberg, si potè eliminare la cisti da echinococco che in rari casi può realmente sostenere le eosinofilie imponenti come la nostra; si potè escludere, anche per il decorso clinico di questi 5 mesi di osservazione, oltre che per ragioni epidemiologiche, la ipotesi della trichinosi.

Data infine la mancanza di ogni dato anamnestico famigliare e personale e di ogni fatto obbiettivo in favore della ipotesi allergica anafilattica (asma, orticaria, eczema ecc.) e negative, essendo risultate le cutireazioni alla Walker coi numerosi antigeni di cui la nostra Clinica dispone; indagata inutilmente sotto vari punti di vista la funzione del sistema endocrino e di

quello neurovegetativo (iniezioni di adrenalina e di atropina, radiografia della regione ipofisaria, riflesso oculo-cardiaco, ecc. ecc.) con l'unico risultato di un modico stato di vagotonia rivelato dalla brachicardia e dal comportamento del riflesso oculo-cardiaco stesso; si rivolsero accurate indagini allo studio della funzione splenica che, (come abbiamo visto da recenti ricerche riassunte anche in una nostra nota precedente) pare abbia rapporti colla eosinofilia in genere e ancora più stretti, dopo le suggestive osservazioni di Chalier e Levrat, con questi casi di ipereosinofilia.

Come il sistema linfatico così anche la milza nel nostro caso, a differenza della massima parte dei casi descritti di grande eosinofilia senza evidente eziologia esogena, risultava all'esame obbiettivo in limiti normali. Normale risultava anche il comportamento di altre funzioni, che, come la piastrinogenica, la emocateretica, e qualche altra fra le prove emogeniche, è noto essere in più o meno stretta dipendenza colla funzione splenica. Abbiamo tuttavia voluto egualmente sottoporre la nostra paziente alla terapia splenica, prima con alcuni di quegli estratti di cui si è recentemente enunciata la proprietà antiallergica in genere (spleen solution Armour, spleen extrats Wilson) e poi anche con la somministrazione di 200 gr. quotidiani di milza preparata come alimento a un grado di cottura molto ridotto, eguale presso a poco a quello che si usa per la epatoterapia.

I risultati furono assai dubbi, se si vuol considerare la ipereosinofilia secondo il concetto dei due autori francesi come la conseguenza di una insufficienza funzionale di questo organo e se ci si deve basare sulla possibilità di influenzare, come essi credono e come crede anche lo Smits, la curva degli eosinofili in questo modo. Se però, anzichè pensare, come pare più probabile, alla possibilità di una pura coincidenza, si volesse nel nostro caso mettere invece in rapporto il comportamento del quadro ematologico con le varie terapie stimolanti la funzione splenica da noi usate, quali la iniezione degli estratti e una seduta di irradiazione con raggi X sull'area splenica a dosi eccitanti, si dovrebbe ammettere bensì una azione della milza ma in senso di uno stimolo alla nuova produzione di eosinofili anzichè di una inibizione.

Certamente rapporti fra milza e sistema emopoietico esistono, ma questi sono ad ogni modo molto complessi e degni di contributi ulteriori. Noi non crediamo però che il comportamento degli eosinofili sia esclusivamente alle dipendenze del fattore splenico.

Infatti mentre negli 11 casi di ipereosinofilia della letteratura precedente che, oltre 17 studiati da Chalier e Levrat, abbiamo potuto prender in studio accurato, in quasi tutti risalta la splenomegalia a documentare questi stretti rapporti funzionali fra milza ed eosinofilia, invece fra i casi di ipereosinofilia in corso di neoplasia l'aumento di volume della milza si osserva in una percentuale bassissima.

Se però come si diceva, si ammette che, più che colla milza in particolare, questi rapporti esistano col sistema reticolo-endoteliale e che più che di una vera ipofunzione si tratti di una disfunzione, di uno squilibrio vero e proprio fra questo sistema e quello emopoietico in senso stretto, potrebbero forse allora trovare spiegazione anche questi casi di eosinofilia in corso di tumore nei quali la milza non dà clinicamente o anche necroscopicamente nessun segno di compromissione.

È certo però che i casi clinici, nei quali accanto alla ipereosinofilia

non si nota la reazione splenica tanto comune, debbono più degli altri rendere cauti nell'escludere con sicurezza la possibilità di una eziologia esogena e fra queste più specialmente di quella parassitaria.

E in questo senso, come si disse, vennero con grande insistenza condotte indagini minuziose nel nostro caso dove infatti la milza era in limiti perfettamente normali, dove d'altra parte le notevoli oscillazioni della curva assoluta e relativa degli eosinofili erano molto più spiegabili col variare del quid esogeno che non coi mutamenti endogeni e dove anche la distribuzione a vari membri della famiglia, col tipo e colle caratteristiche che risultano dalla tavola numero 3 poteva far pensare seriamente alla influenza del fattore ambientale. Tanto più importanza doveva andar assegnata a questo concetto in quanto che se negativa era riuscita ad es. la ricerca degli elminti fra i due figliuoli della paziente pure essi eosinofili, la famiglia XVI^a (V. Tavola n. 3) risultava invece altamente infestata da ascaridi e da tricocefali a possibile giustificazione della cospicua e diffusa eosinofilia che risultò presente in essa.

Però la costante negatività delle ricerche praticate sotto questo punto di vista nella nostra malata e la nozione di altre ipotesi emesse a spiegazione della ipereosinofilia c'imponevano di orientare il nostro studio anche verso la natura ereditaria costituzionale del fenomeno.

Iniziate le ricerche nella famiglia della nostra paziente, (n. XIII^a), i primi risultati come risulta dalla tavola n. 3 sembravano deporre decisamente in favore della natura costituzionale; infatti anche la eosinofilia di grado in verità più leggera osservata fra i due unici figliuoli non era riportabile ad alcuna delle eziologie comuni mancando come quella parassitaria, anche ogni altra causa in questo senso; per di più l'aumento mancava nel marito e questo fatto poteva testimoniare da un lato la mancanza d'influenza del fattore ambientale, dall'altro che, se ereditaria, la eosinofilia nei figliuoli doveva sicuramente essere stata trasmessa attraverso la madre e che questa forse a sua volta, come risulta sempre dalla tavola n. 3 la avrebbe ereditata dalla madre che presentava, a differenza del padre, un leggero aumento del numero degli eosinofili.

Se noi avessimo voluto o dovuto chiudere le nostre ricerche a questo punto tutto sarebbe sembrato portare convalida a questo concetto eziologico ereditario.

Estendendo poi il nostro studio fra i collaterali più stretti della paziente, studio che forzatamente dovette limitarsi da un lato alla semplice indagine anamnestica per escludere le comuni malattie eosinofile dall'altro al solo prelevamento di strisci di sangue per lo studio della formula leucocitaria, sembrava venire nuovo appoggio al concetto ereditario anche dai risultati ottenuti nei fratelli e nei nipoti della paziente. Tra i primi infatti, tre su quattro presentavano il carattere di eosinofilia in modo più o meno intenso, carattere che per di più si aveva con una elevata frequenza e intensità anche in molti dei loro figliuoli, pur risiedendo le rispettive famiglie in comuni diversi (Agna, Conselve, Solesino) della provincia di Padova. Per di più la sorella facente parte della famiglia segnata nella tavola genealogica col n. XIV^o sorella che aveva avuto rarissimi contatti col resto dei parenti e ancor minori con la nostra paziente ed essa pure madre (oltre che di un figliuolo maschio sfuggito alla nostra osservazione) di una bambina di 20 giorni ricoverata allora assieme a lei nell'ospedale di Monselice, presentava una marcata eosinofi-

lia (18 %) così come la bimba (8 %) che pur non aveva alcun sintomo obiettivo in senso eosinofilo e che per ragioni ovvie doveva, data la sua età e l'ambiente, aver ben scarse possibilità di contagio per le comuni forme di elminti.

Si potrebbe però sempre pensare che in questa neonata, escludendo pur l'infestazione e la natura costituzionale, la eosinofilia fosse dovuta al passaggio attraverso l'allattamento dal sangue materno di quel quid eosinofilotattico o eosinofilogeno dovuto a sensibilizzazione o infestazione materna. Al fine di poter secondo questa ipotesi, eventualmente dimostrare nel sangue dei soggetti con eosinofilia elevata e sopratutto nella nostra paziente C. Romana (dove, se mai, il fenomeno doveva essere più intenso) la presenza di questa sostanza capace di stimolare la funzione del midollo in tale senso abbiamo tentato il trasporto passivo della eosinofilia.

Abbiamo cioè iniettato anzitutto in alcune cavie per via sottocutanea ed endoperitoneale da 1 a 10 cc. di sangue in toto appena estratto dalla vena della paziente e di alcuni altri soggetti con eosinofilia elevata da elmintiasi; in altre cavie invece iniettammo 1-5 cc. di siero dello stesso sangue esaminando in seguito a varie riprese il comportamento della formula leucocitaria in questi animali fino a oltre 20 giorni dalla iniezione. Inoltre contemporaneamente e sempre con sistematici controlli ematologici abbiamo praticata l'iniezione sottocutanea di 5-10 cc. di sangue totale o di siero di soggetti con grande eosinofilia in tre individui. In altri pazienti praticammo l'iniezione di 1/2 cc. di siero nel derma, dal quale veniva poi spremuta la sierosità e il sangue attraverso la scarificazione della cute nel punto stesso, per lo studio della formula ematologica locale.

Tutti questi nostri tentativi sono rimasti senza alcun risultato.

Ritornando allo studio della distribuzione famigliare nel nostro caso si deve osservare che già fra questi collaterali più intimi cominciava ad apparire qualche fatto che poteva rendere dubbia la natura ereditaria; infatti da un lato fra i tre figliuoli della famiglia segnata nella tavola genealogica col n. XVI poteva essere dimostrata con esami delle feci un'alta carica di ascaridi e di tricocefali, dall'altra anche il padre presentava un leggero aumento degli eosinofili, aumento che non poteva più essere messo in rapporto al fattore ereditario, non esistendo (almeno a quanto risulta dalle nostre indagini) alcun rapporto di parentela tra lui e la famiglia della nostra paziente. D'altra parte (a dimostrare di quante difficoltà siano contornate le ricerche di questo genere) altri tre bimbi (rispettivamente fratelli del padre Branzato e zii dei tre fratellini parassitati ed eosinofili ma di età come essi inferiore ai 10 anni) pur vivendo nella stessa casa e quindi con le stesse probabilità di infestazione da parte degli ascaridi, presentavano invece un tasso di eosinofili perfettamente normale.

Argomento di grande peso contrario alla natura ereditaria doveva però portare l'ulteriore estensione agli altri collaterali delle ricerche ematologiche (limitate necessariamente anche in questi soggetti al solo esame morfologico del sangue e corredate semplicemente dai dati anamnestici atti a svelare la presenza eventuale di cause note di eosinofilia). Infatti, come risulta dalla semplice osservazione della tavola genealogica, fra molti dei collaterali tanto del ceppo materno che di quello paterno, fu possibile dimostrare l'aumento talora anche notevole degli eosinofili. Evidentemente davanti a questo reperto che, a quanto ci consta, non trova spiegazione in matri-

moni fra consanguinei negli ascendenti delle due famiglie, la natura ereditaria trova forti obbiezioni poichè la eosinofilia in questo caso avrebbe dovuto manifestarsi solo in uno dei due rami e torna invece a prendere il sopravvento la probabilità di un quid causale esogeno. Tanto più questo in quanto che anche fra cugini paterni della paziente fu possibile mettere in evidenza, come si vede nella tavola una famiglia (III[a]) con una carica di eosinofili che può essere, sia per intensità che per estensione, perfettamente raffrontabile con quella della famiglia XVI[a]. Purtroppo sui componenti di questa famiglia non abbiamo potuto eseguire neppure quegli esami che, come ad es. quello delle feci, potevano dimostrare la eziologia parassitaria dell'aumento degli eosinofili, nè sopratutto abbiamo nonostante la più buona volontà potuto continuare lo studio del problema con tutti quei larghi e numerosi controlli sul comportamento ematologico tra molte altre famiglie di quei due paesi, viventi cioè in identità di ambiente e di abitudini, ma senza legami di parentela coi soggetti in discussione. Sarebbe stato per es. molto utile, ed era nostra intenzione, condurre esami di sangue e di feci su larga scala anche fra i bambini delle scuole del luogo per studiare così la parte che poteva avere la ascaridiosi e la elmintiasi in genere nel sostenere una eosinofilia così diffusa. Come controllo abbiamo invece dovuto accontentarci, (oltre a quello dei tre bambini abitanti nella famiglia n. XVI) dell'esame morfologico del sangue di cinque bimbi della zona, scelti a caso, per gentile interessamento del Prof. Zaniboni, nell'Ospedale di Conselve e affetti da forme morbose varie, e due dei quali presentavano sicuramente ascaridi. Uno solo invece fra tutti e cinque dimostrò una emoeosinofilia del 10 %. Troppo pochi argomenti e fatti quindi per poter portare qualche luce al problema sotto il punto di vista dei controlli.

Nel nostro caso ad ogni modo ci sembra molto difficile uscire dal campo delle ipotesi. Certamente i sostenitori della natura ereditaria, oltre al fatto che i mezzi attuali d'indagine non hanno potuto, nella paziente ricoverata nella nostra clinica, dimostrare alcuna delle comuni eziologie, potrebbero addurre a favore della propria tesi il fatto che mentre l'ascaridiosi stessa è così diffusa specialmente nelle nostre campagne solo in una percentuale molto più bassa essa provoca emoeosinofilia, la quale d'altra parte difficilmente raggiunge cifre superiori al 15-20 %. Se poi, a spiegazione di così diversa reazione ematica, si può pensare alla diversa carica e alla diversa localizzazione dei parassiti e a tutti gli altri fattori esogeni che ci sfuggono, molto più logicamente si può pensare che la diversa reazione sia, oltre che col fattore esogeno occasionale, in rapporto anche con una diversa reattività individuale, per cui soggetti che vivono nello stesso ambiente ed egualmente portatori di elminti presentano spessissimo tasso molto diverso di eosinofili.

La stessa splenomegalia (che, se non nel nostro, certo in così alta percentuale dei casi descritti è presente) per gli uni può essere giudicata come causa primitiva a cui l'eosinofilia, con patogenesi altrettanto oscura quanto la eziologia della splenopatia, deve essere riportata; per gli altri invece può essere interpretata come un carattere ereditario parallelo all'alterazione del quadro ematologico.

E certo che i due criteri che nella eosinofilia i sostenitori della natura costituzionale credono necessarie e sufficienti alla loro teoria e cioè la mancanza di altre eziologie e la trasmissione ereditaria sono, diversamente dalla prima impressione, ambedue elementi molto difficili sia da sostenere che

da escludere. È nostra impressione infatti che se, come noi, anche gli autori precedenti che per i loro casi iniziarono ricerche nel campo familiare avessero potuto estenderle maggiormente, avrebbero con grande probabilità essi pure urtato contro fatti meno semplici da interpretare.

Come infatti la mancanza della eosinofilia fra i membri di una data famiglia non può, specialmente se questa è composta di pochi elementi, costituire argomento di assoluto valore contrario alla natura ereditaria, essendo noto che certi caratteri si trasmettono solo in date percentuali, così d'altra parte il fatto della distribuzione famigliare se costituisce argomento di probabilità a favore della natura costituzionale, ne costituisce nel caso speciale altrettanto uno anche in favore della natura ambientale parassitaria, anche all'infuori della possibilità della sua dimostrazione.

Molto istruttivo in questo senso è il caso riferito da Armand-Delille e collaboratori, caso che si riferisce ad un bimbo di sette anni nato in Venezuela e che aveva presentato per un certo tempo una leucocitosi superiore ai 20.000 elementi con una eosinofilia variante dal 52 al 60 % e con milza normale: sia in esso che nei genitori e nei quattro fratelli che, come lui, avevano soggiornato nel Venezuela e che presentavano rispettivamente una eosinofilia del 5-7-14-17 e 27 % non fu possibile trovare causa alcuna dell'alterazione ematologica, che mancava d'altra parte in altri due fratelli più giovani nati dopo la partenza della famiglia da quella regione.

Certo nella nostra paziente, nonostante la felice combinazione di una famiglia numerosa e la possibilità di esami relativamente estesi fra i suoi componenti, resta molto difficile una conclusione sicura nei riguardi della patogenesi della ipereosinofilia constatata, tanto che è preferibile coll'esposizione dei fatti enunciare semplicemente le due possibilità eziologiche, cioè quella ereditaria e quella esogena in senso lato.

Ci sembra solo logico il concludere che, allo stato attuale delle cognizioni sul significato della eosinofilia in genere, nel nostro caso è preferibile a quello di « costituzionale o di idiopatica » il termine « famigliare » che colla costatazione del tipo di distribuzione non compromette il criterio patogenetico.

Pare infine logico pensare che, se in quei casi nei quali come nel nostro, per l'assenza della splenomegalia la natura esogena non può escludersi, si possa d'altra parte ritenere probabile anche un contributo di particolare reattività costituzionale.

RIASSUNTO.

L'A. prendendo occasione dallo studio di un caso di ipereosinofilia a eziologia oscura, accompagnato da eosinofilia a distribuzione famigliare, discute il significato e passa in rivista le varie possibilità patogenetiche di un tale reperto ematologico.

III.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore inc.: Prof. Silvestro Silvestri.

La funzione mestruale nella malattia di Flajani-Basedow (1)

per il dott. Gino Meldolesi, aiuto e libero docente.

Alterazioni della funzione sessuale nella malattia di Flajani-Basedow sono abbastanza comuni e si osservano con maggiore frequenza nel sesso femminile, dove, salvo qualche esempio di esaltazione transitoria della funzione genitale (Pende), sugli inizii e nelle forme lievi della malattia, esse assumono quasi sempre carattere depressivo, di grado e di gravità diversi, da individuo ad individuo; dalla diminuzione dell'istinto sessuale, e dalla dismenorrea, alla diminuzione della fecondità e financo alla sterilità completa e permanente, con involuzione rapida e totale dell'utero e degli annessi, come hanno potuto, in qualche caso, constatare anatomo-patologicamente Askanazy, Cheadle, Henzel e Mattiesen: quest'ultimo in una ragazza di 18 anni. Tali alterazioni sessuali possono prendere aspetti ed entità diverse anche in uno stesso individuo, in fasi diverse della malattia, anzi si può dire che talvolta ne seguono con tanta fedeltà l'evoluzione, che, se pur non possono ritenersi nè come un momento patogenetico, come vorrebbero alcuni AA., nè come un vero e proprio sintoma della malattia o di un suo particolare aspetto, vanno pur sempre considerati dal medico con particolare attenzione, sopratutto in sede di giudizio prognostico: il ristabilirsi di una regolare funzione genitale, dopo un periodo di irregolarità o di sospensione, va ritenuto sempre un segno importante di miglioramento (Chwostek, Rosenstrauss, ed altri).

Interessanti in questo campo sono i rapporti fra malattia di Flajani-Basedow e funzione mestruale: su di essi hanno portato l'attenzione del clinico già Basedow e Trousseau, affermando essere la presenza di disturbi mestruali costante nelle basedowiane. Contrariamente a tale affermazione, Moebius, Reynolds ed aa. non solo negarono tale costanza di disturbi, ma vollero ad essi togliere anche ogni importanza ed ogni specificità, asserendo essere la loro frequenza nel morbo di Flajani-Basedow non superiore a quella che si può osservare in qualsiasi altra malattia di una certa gravità e perfino alla facilità di incontrarle anche nei soggetti normali. Fra la netta antitesi di

(1) Il materiale di esperienza delle presenti ricerche è costituito da 56 malate di morbo di Flajani-Basedow genuino raccolto nel corso degli ultimi 6 anni fra le ricoverate in clinica e le osservazioni di ambulatorio. Ciascuna malata è stata sistematicamente sottoposta ad un esame clinico completo ed alla serie indispensabile degli esami di laboratorio: determinazione del metabolismo basale (M. B.), e della ipersensibilità adrenalinica, studio sistematico della funzione circolatoria (ricerche grafiche, oscillografiche, elettrocardiografiche).

tali tendenze, le statistiche più recenti e più accurate invece confermano, se non la costanza, per lo meno la grande frequenza dei disturbi in parola (Kocher nell'80 % dei casi, Biedl e Sehrt nell'82 %, Chwostek nel 60 %, Graff e Nowak nel 58 %, Murray nel 45 %) e mettono inoltre in evidenza la loro straordinaria variabilità, sia di rapporti con la gravità dello stato morboso, sia di forma e di entità.

Nella maggioranza dei casi i disturbi si arrestano ad una netta dismenorrea, con mestruazioni irregolari, più spesso brevi e scarse; più raramente abbondanti e prolungate: con una certa frequenza però (7 % secondo Murray) si può osservare anche una completa amenorrea, la quale secondo Frankl sarebbe esclusiva dei casi particolarmente gravi, mentre secondo altri (Chwostek) potrebbe riscontrarsi indifferentemente anche in forme piuttosto lievi. In genere, da uno sguardo generale sulla letteratura sull'argomento, si trae una convinzione che non esiste nessun rapporto di proporzionalità quantitativa e diretta fra entità dei disturbi mestruali e gravità della malattia: tutto si limita a semplici rapporti qualitativi: la dismenorrea molto spesso è uno dei disturbi più precoci della malattia, come il ritorno alla regolarità è il più delle volte indizio di reale e stabile miglioramento (Croon, Lazarewiez, Chwostek ed altri).

Per l'interpretazione di questi fatti clinici, molti AA. si riportano ai numerosi e varii rapporti che, anche fisiologicamente, intercedono fra funzione tiroidea e funzione ovarica, anche in rapporto alla funzione mestruale. I disturbi mestruali delle basedowiane sarebbero dovuti cioè direttamente allo stato di tireotossicosi.

Secondo altri invece (sopratutto Chwostek, Bauer e loro scuola) i disturbi mestruali non sarebbero se non un riflesso costituzionale, avrebbero cioè l'importanza di vere e proprie stigmate degenerative, e dovrebbero essere considerati come facenti parte di quella tara costituzionale, che è innegabile sostrato predisponente alla malattia di Flajani-Basedow: questa fragilità costituzionale della funzione sessuale, di cui il disturbo mestruale non sarebbe che un indizio, verrebbe resa più grave, e talora anche fatta addirittura affiorare, dallo stabilirsi dell'alterazione tiroidea. Molto spesso infatti i disturbi mestruali iniziano con l'iniziare della malattia, ma molte volte se ne può ritrovare traccia nell'anamnesi anche in precedenza allo stabilirsi di essa, talora come nota fondamentale che segue la P. dallo stabilirsi in essa della pubertà. Su 12 soggetti studiati da Chwostek, con disturbi mestruali, 8 presentavano fatti di dismenorrea fin dall'epoca della pubertà; questa poi in tali casi si era presentata sempre con qualche irregolarità riguardo al tempo di comparsa; in tre casi aveva iniziato molto precocemente, in 5 con notevole ritardo. Del resto anche Graff e Nowak notano nel 32 % dei casi la preesistenza dei disturbi dismenorroici. Weljamikoff afferma essere abbastanza frequente la pubertà precoce nelle basedowiane. Henoch, Hall, Eduard hanno osservato una notevole percentuale di crisi puberali fortemente ritardate; un caso di Hezels ha iniziato le mestruazioni a 30 anni.

La nostra osservazione su 56 casi di malattia di Flajani-Basedow porta al 76 % (43 casi) la frequenza dei disturbi mestruali nel corso della malattia e al 24 % (13 casi) la integrità della funzione mestruale nelle sue manifestazioni apparenti, vale a dire regolarità assoluta per qualità, quantità e ritmo.

Quanto al tipo del disturbo mestruale presente nelle nostre P., nel 26 % (15 casi) si trattava di irregolarità di ritmo: nel 3 % (2 casi) tendenza all'anticipo, in uguale percentuale tendenza al ritardo: nel 20 % (11 casi), irregolarità generiche. Le irregolarità mestruali di quantità rappresentano il 50 % (28) dei casi da noi studiati: amenorrea completa per lunghi periodi di 12-14 mesi nel 25 % dei casi (14): scarsità di mestruazioni nel 18 % (18 casi) con mestruazioni talora ridotte ad un minimo stillicidio della durata di poche ore: in 4 casi (7 %) mestruazioni abbondantissime talora in forma di vere e proprie metrorragie ad ogni ricorso, senza che coesistessero alterazioni del sangue, morfologiche, chimiche o fisico-chimiche (p. e. della coagulazione) le quali potessero dare al disturbo un significato di altro genere.

Dal controllo anamnestico accurato delle nostre P., appare che le irregolarità mestruali sono iniziate esclusivamente con l'inizio della malattia nel 64 % dei casi (36). Solo in 20 casi (36 %) i fatti di dismenorrea abituale preesistevano fin dall'inizio della pubertà: scarsezza di mestruazioni in 16 casi (29 %), abbondanza in 4 casi (7 %). Quanto a queste 4 ultime P., la loro ipermenorrea abituale in 3 di esse rimase perfettamente invariata per caratteri al sopraggiungere della malattia, mentre in un caso l'ipermenorrea dapprima lasciò il posto ad un periodo di gravi irregolarità finchè si stabilì l'amenorrea completa, la quale perdurava da ben 2 anni al momento della nostra osservazione. Si trattava di una P. di 20 anni, con una forma grave di sintomi e di disturbi (metabolismo basale e ipersensibilità adrenalinica notevolmente elevati). In un caso di una donna di 32 anni poi, le mestruazioni, in precedenza perfettamente normali sotto ogni riguardo, presero, con l'insorgenza della malattia, il carattere ipermenorroico, con vere e proprie menorragie, tanto abbondanti da dover con una certa fequenza ricorrere all'intervento medico. I disturbi a carattere di morbo di Basedow genuino erano insorti in periodo di allattamento: l'esame ginecologico della P. accuratamente ripetuto non dimostrava alcuna alterazione rilevabile nè a carico dell'utero, nè a carico degli annessi. Neppure l'esame del sangue metteva in evidenza alterazioni determinabili sia della sua morfologia che del suo poter di coagulazione. La forma di ipermenorrea aveva certamente origine in una alterata funzione endocrina.

Quanto al reciproco rapporto di gravità fra disturbi mestruali e malattia, esso appare anche alle nostre indagini in certi casi indubitabile, però senza che si possa in alcun modo affermarlo in senso quantitativo proporzionale, nè diretto, nè preciso. Certo però non può non impressionare che 11 dei 14 casi di amenorrea completa si riferiscano a casi di particolare gravità con M. B. superiore a + 30 e che solo in 3 P. amenorroiche il M. B. dimostrasse valori al di sotto di + 30. (È da notare che col nostro apparecchio di Krogh e con la tecnica da noi seguita, i limiti del metabolismo basale normale vanno considerati fra — 10 e + 10: un M. B. superiore a + 20 va, con la nostra tecnica, considerato già come un M. B. elevato). In tre malate, che sono state osservate a varie riprese per lunghi periodi distanziati fra loro di mesi, e nelle quali, in seguito a cure mediche diverse, si erano potuti osservare evidenti miglioramenti sia dei disturbi soggettivi ed obbiettivi, sia del M. B., i periodi di miglioramento si sono costantemente accompagnati al ristabilirsi

della funzione mestruale, mentre il periodo di amenorrea si era sempre caratterizzato per i valori di M. B. notevolmente superiori; in un caso, si potè, durante la nostra osservazione, assistere ad una grave ricaduta della P., dapprima notevolmente migliorata: le mestruazioni, ricomparse col miglioramento, nella ricaduta scomparvero immediatamente. In nessuno dei nostri casi però si è mai potuto stabilire un netto rapporto fra valore del M. B. e modalità dell'alterazione mestruale. Neppure per uno stesso individuo si può stabilire un valore di M. B. il quale costituisca una soglia di comparsa e di scomparsa della mestruazione: in una nostra malata, per un valore di M. B. + 27 si ebbe nel mese di novembre 1930, amenorrea; mentre i periodi mestruali ricomparvero spontaneamente nel gennaio successivo, pur dimostrando il M. B. lo stesso valore di + 27. D'altronde la considerazione dei valori del M. B. nelle nostre malate con funzione mestruale conservata, ripartisce i diversi casi di nostra osservazione fra i seguenti valori di M. B.:

M. B. fra + 20 e + 30	51 % dei casi,
M. B. fra + 20 e + 40	26 % dei casi,
M. B. fra + 40 e + 50	15 % dei casi,
M. B. fra + 50 e + 60	4 % dei casi,
M. B. fra + 60 e + 70	4 % dei casi:

ciò significa che 10 casi di m. di Flajani-Basedow grave, con M. B. al di sopra di + 40, presentavano persistenza della funzione mestruale con caratteri perfettamente normali. Nella malata S. Maria, con una forma grave risalente per il suo inizio a circa un anno, con M. B. + 46, dimagrimento notevole (11 Kg. al di sotto del peso normale) grave tachicardia permanente (100 pulsazioni in riposo a letto), ipotensione arteriosa minima marcata (50 oscillograficamente determinata), ipersensibilità adrenalinica notevole (+ 49), non solo non si presentava uno stato di amenorrea, ma bensì si dimostravano mestruazioni abbondantissime, fin dall'inizio della pubertà, senza che lo stabilirsi della malattia avesse dimostrato su di esso influenza alcuna apprezzabile. L'esame ginecologico, eseguito per via rettale, dimostrava un utero piccolo, di forma e di posizione normale: gli annessi non si palpavano.

Come conclusione delle nostre osservazioni, possiamo affermare con Chwostek, che, per quanto fra le basedowiane amenorroiche prevalgano i valori elevati di M. B., non si può stabilire un netto rapporto fra gravità dei disturbi mestruali e gravità della forma morbosa.

Quanto all'età di comparsa della crisi puberale, le nostre 56 p. dimostrano nel 3,5 % (2 casi) una pubertà precoce (fra i 9 e i 10 anni); nell'11 % pubertà fra gli 11 e i 12 anni (6 casi); nel 50 % pubertà normalmente iniziata fra i 13 e i 14 anni; in 16 casi (18,5 %) pubertà fra i 15 e i 16 anni; in 4 casi (7 %), pubertà nettamente ritardata; in un caso a 22 anni.

La presenza di disturbi della funzione mestruale nel senso di stigmate degenerative a carico della funzione sessuale può essere messa in evidenza, nella nostra statistica, nel 53 % dei casi di malattia: le alterazioni si riscontrano nel 17 % dei casi con una anomalia (anticipo, ritardo) nello stabilirsi

della pubertà e nel 36 % dei casi per la presenza di irregolarità mestruali, di diverso grado e di diversa forma, in antecedenza allo stabilirsi della malattia. Il valore di queste cifre percentuali va leggermente abbassato quando si tenga conto che i disturbi di mestruazioni non sono rari in ogni malattia grave ed anche in individui normali: però ciononostante la frequenza rimane sempre elevata in modo caratteristico nella malattia di Flajani-Basedow. A questo si aggiunga un altro dato certo: che anche nei nostri casi l'inizio della malattia ha il più delle volte peggiorato i disturbi esistenti, li ha richiamati dove non esistevano, lasciando invariate le condizioni mestruali solo nel 24 % dei casi.

Ciò che conferma l'importanza dei predetti disturbi in rapporto alla malattia di Basedow.

Particolare interesse ha lo studio delle modificazioni indotte dalla funzione mestruale sul ricambio e sul tono del sistema nervoso vegetativo, tanto profondamente alterati nella malattia di Flajani-Basedow.

La funzione mestruale nel soggetto normale apporta evidenti e marcate modificazioni del metabolismo, minime e quasi non apprezzabili in rapporto alle proteine (Carton, Luethje, Schrader), notevoli in rapporto al ricambio basale e al metabolismo degli idrati di carbonio. Gli studii fisiologici nell'uomo su questo argomento sono però non numerosi e sopratutto scarsi di risultati certi; notevole incostanza e talora anche contraddittorietà di reperti da A. ad A. e perfino, nello stesso ciclo di esperienze, da soggetto a soggetto.

Per quanto si riferisce alla influenza della mestruazione sul metabolismo degli idrati di carbonio, abbiamo nella letteratura ricerche sul comportamento della glicemia nel periodo mestruale: secondo Kahler la glicemia durante la mestruazione non si modifica in modo sicuro ed evidente: secondo Hoffmann, Okey e Robb invece vi sarebbe durante il periodo mestruale una tendenza all'aumento di glicemia, tendenza la quale però, secondo le recentissime ricerche di Vignes e Guillamin, sembrerebbe limitata esclusivamente al periodo premestruale, mentre mancherebbe del tutto nel periodo catameniale propriamente detto. Vi sono poi ricerche di Harrop e Rosenthal, di Okey e Robb, di Kuestner, di Heilig, i quali alla prova della glicemia sperimentale avrebbero messo in evidenza nei soggetti normali una diminuzione della tollerabilità agli idrati di carbonio limitata al periodo mestruale: reperto questo che trova riscontro nelle osservazioni cliniche di Rosenbloon di un peggioramento notevole ed evidente delle diabetiche durante il periodo mestruale, con marcata diminuzione transitoria della tolleranza ai carboidrati.

Quanto alle modificazioni del M. B. nel corso del periodo mestruale, esse sono state studiate nel normale per primo da Zunzt, il quale in due donne, col suo apparecchio, non ha potuto mettere in evidenza nessuna modificazione sicura. Ad analoga conclusione sono arrivati, oltre a Gephart e Du Bois nella modella che ha loro servito per una lunga serie di esperienze sul normale, anche Blunt e Dye, Wietshire e Heyn in una casistica abbastanza estesa, studiata mediante l'apparecchio di Benedict. In tempi più recenti però le ricerche sono state riprese su più larga scala ed hanno con-

dotto a mettere in evidenza costantemente modificazioni mestruali del M. B.: l'entità e le modalità di questo aumento appaiono nei diversi AA. non sempre le stesse, dimostrando una notevole possibilità di differenze individuali, e, nello stesso individuo, diversità di valori in rapporto alle diverse fasi e ai diversi periodi della mestruazione. La maggioranza degli AA. più moderni tende cioè a distinguere nettamente, dal periodo mestruale propriamente detto, il periodo immediatamente premestruale, dove tutti sono concordi nell'ammettere come fatto quasi costante un aumento netto ed evidente del M. B. per quanto di diverso valore da individuo ad individuo. Invece, in relazione al periodo catameniale propriamente detto gli AA. per le modificazioni del M. B. sono alquanto fra loro discordi. Guillaume e Godel, Conklin e Mac Clendon, Schimdt, Hornung vi ammettono, salvo qualche eccezione, la persistenza, per quanto leggermente attenuata, dell'aumento di M. B. determinatosi nel periodo premestruale: invece Snell, Ford, e Rowntree, Matters, Rowe e Eakin, Benedict e Finn, Benedict e Gienafson parlano di una lieve caduta del M. B. all'inizio del periodo mestruale propriamente detto: cessato questo, il valore del M. B. ritorna lentamente verso il valore normale. Lanz in 24 tubercolose, Wakehan in 24 soggetti normali, Claire e Conklin in 10 casi, e infine S. C. Russo in 16 casi, tutte donne normali, pur confermando l'elevazione premestruale di M. B. e la diminuzione successiva non appena iniziato il flusso sanguigno, affermano non essere le modalità di questa diminuzione costanti; in qualche caso essa è modica, tanto da lasciare il M. B. a valori leggermente superiori a quelli normali, i quali vengono raggiunti solo successivamente in un lento abbassarsi post-mestruale: in qualche altro caso la diminuzione è tanto marcata, da aversi già durante il periodo mestruale valori di M. B. perfettamente normali, che, con qualche leggera oscillazione di scarsa importanza, persistono per tutto il periodo sia della mestruazione sia dei giorni ad essa immediatamente seguenti. Secondo questi AA., il primo comportamento è il più frequente ad osservarsi, e in questo collimano con le osservazioni di Snell, Ford e Rowntree, Matters, ecc.; il secondo comportamento è invece il meno frequente, senza però che si possa stabilire, per questa diversità di reazione, l'intervento di fattori, morfologici o costituzionali.

Uno studio sul comportamento del M. B. nelle basedowiane in relazione al periodo mestruale, manca finora. Solo nel lavoro di Sturgis, il quale in una basedowiana ha eseguito giornalmente, mediante l'apparecchio di Benedict, le variazioni del ricambio per 192 giorni consecutivi, si trovano dei dati riferentisi a 7 periodi mestruali e si possono constatare delle variazioni evidenti in rapporto ad essi. Di questi dati riportati da Sturgis solo quelli che si riferiscono a primi tre periodi mestruali sono utilizzabili, in quanto i periodi successivi sono notevolmente influenzati da interventi terapeutici diversi (non ultima la legatura dell'arteria tiroidea superiore) i quali non possono essere rimasti senza influenza sull'andamento generale del ricambio. Le curve di Sturgis dimostrano chiaramente che nel periodo premestruale il M. B. presenta costantemente una netta elevazione Questa elevazione, nel 2°, nel 3° e nel 4° periodo mestruale, invade anche il

1° giorno della mestruazione, seguita poi da una rapida discesa che verso la fine del periodo, arriva ai valori abituali di M. B. Nel 1° e nel 5° periodo invece l'elevazione premestruale è seguita immediatamente da una caduta improvvisa di valori, al di sotto dei valori abituali, i quali vengono raggiunti solo a mestruazione finita, attraverso un periodo di lenta risalita. Malgrado queste nette modificazioni riportate nei suoi protocolli, Sturgis conclude che il periodo mestruale non dimostra nessuna influenza sicura sul valore del M. B., in quanto le modificazioni da lui osservate sono tanto irregolari da non potersi sistematizzare in un comportamento più o meno tipico.

Nel periodo di 5 anni, ho potuto seguire il comportamento del M. B. durante il periodo mestruale in 27 malate di m. di Flajani-Basedow genuino.

Le determinazioni sono state eseguite mediante l'apparecchio grafico di Krogh (modello originale), con le dovute avvertenze tecniche di tenere il P. a relativo riposo e a dieta con esclusione di grassi nel giorno precedente: di dare un pasto esclusivo di carboidrati la sera precedente e di praticare la determinazione a digiuno, al mattino, dopo un periodo di riposo a letto, o su poltrona a sdraio, di almeno un'ora. In caso di P. osservate ambulatoriamente, non avendosi la certezza che fosse stata rigidamente osservata la dieta prescritta nel giorno precedente, prima dell'esame si controllava all'apparecchio di Haldane il valore del quoziente respiratorio. Ordinariamente, col nostro apparecchio, come valore di M. B. noi sogliamo prendere la media di tre determinazioni eseguite in giorni successivi. Nel caso nostro però, dovendosi controllare modificazioni giornaliere, la media su tre determinazioni è stata ricavata facendo eseguire, per ogni volta, tre esperienze successive, a distanza di un quarto d'ora l'una dall'altra, avendo cura di prendere in considerazione esclusivamente i valori di quelle determinazioni le cui grafiche di respiro avevano una durata non inferiore ai 10 minuti, ed erano perfettamente regolari nel loro livello espiratorio. Per il calcolo del M. B. teorico, ci siamo serviti delle tabelle di Boothby per il calcolo della superficie corporea e delle tabelle di Krogh per il calcolo del consumo, in rapporto all'età, alla temperatura e alla pressione atmosferica. I controlli sono stati eseguiti in genere ogni due giorni, avendo cura di cogliere, possibilmente, sia il periodo mestruale, che quello mestruale e il post-mestruale, prendendo l'ultimo valore di quest'ultimo come valore stabile di controllo del M. B. In 3 casi di malate particolarmente adatte, si sono potuti eseguire anche controlli giornalieri e protrarli per una quindicina di giorni, dei quali il centro era rappresentato dalla comparsa della mestruazione.

Contemporaneamente, in questi casi, si controllavano le variazioni eventuali della glicemia, della glicemia sperimentale (questa ripetuta solamente due volte, in periodo mestruale, e in periodo post-mestruale), della sensibilità adrenalinica, della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (oscillograficamente determinate). I risultati delle singole esperienze sono riassunti nella tabella seguente.

	Data	età	Statura	peso kg.	dimagrimento kg.	M. B. % intermestruale	premestruale	mestruale	post-mestruale
P. Ida	IV-1931	37	150	41	18.3	+ 22	23	— 18	+ 7
S. Adriana.	III-1928	20	159	53	10	+ 32	37	+ 28	+ 30
G. Maria	III-1931	34	162	49	13.2	+ 20	26	— 8	+ 18
F. Iole	X-1929	35	150	45.5	13.8	+ 14	+ 13	— 5	+ 14
	XI-1929			40	19.3	+ 30	+ 27	+ 18	+ 30
	I-1930			43	13.8	+ 24	+ 27	+ 3	+ 24
R. Adele	X-1929	25	151	52	4.1	+ 65	+ 68	+ 19	—
	XI-1929			53	3.6	+ 38	—	+ 2	+ 35
	II-1930			50	6	+ 66	+ 70	+ 13	+ 60
B. Anita	IV-1927	24	157	49	7.5	+ 43	+ 50	+ 18	+ 40
L. Giulia	V-1928	28	169	64	2.4	+ 3	+ 20	— 22	+ 3
M. Anita	V-1928	28	164	62	4.6	—	+ 44	— 14	+ 30
D. G. Valeria . . .	VI-1927	19	147	45	6.75	+ 18	+ 24	— 6	—
C. Pia	IV-1927	41	150	45	15	+ 40	+ 48	+ 10	+ 36
V. Marianna	X-1928	35	157	56	3	+ 22	+ 30	— 1	+ 20
V. Giovanna	X-1928	41	162	60	5.4	+ 22	+ 47	+ 13	+ 21
S. Teresa	II-1929	32	168	63	3.1	+ 32	+ 38	+ 9	+ 30
W. Brigida	III-1929	29	161	52	10.2	+ 20	+ 29	+ 9	+ 20
M. Lisa	V-1929	20	152	50	6	+ 35	+ 54	+ 24	+ 30
	VI-1929			56	1	+ 21	+ 40	— 7	+ 20
T. Maria	VI-1929	22	150	41	12.3	+ 41	—	+ 19	—
S. Tatiana	XI-1929	36	161	43	20.1	+ 38	+ 47	+ 26	—
M. Emma	IV-1930	30	153	41	17	+ 16	+ 26	+ 8	—
Z. Fausta	XII-1930	26	159	53	6	+ 29	+ 35	+ 20	+ 27
G. Elena	X-1927	33	151	52	5	+ 34	—	Amenorrea	
	XI-1927			53	6	+ 28	+ 24	+ 10	—
F. Pina	X-1930	36	160	53	8.6	+ 41	—	Amenorrea	
	II-1930			57	4.6	+ 27	—	Amenorrea	
	XII-1930			56	5.6	+ 43	—	Amenorrea	
	I-1931			62	2	+ 27	—	+ 1	+ 25
	II-1931			64	—	+ 3	+ 12	— 8	+ 3
	VI-1931			64	—	+ 3	+ 5	— 4	+ 3
D. B. Giulia	II-1927	35	157	52	8	+ 15	+ 23	— 1	+ 21
S. Nunzia	III-1927	16	160	45	12.6	+ 19	+ 35	+ 9	+ 20
G. Rosa	II-1930	41	157	45	16.1	+ 27	Amenorrea		
	IV-1930			43	18.1	+ 25	+ 27	+ 1	+ 22
	V-1930			55	8	+ 9	+ 9	— 2	+ 10
F. Lidia.	IV-1930	22	156	48	7.7	+ 20	+ 28	+ 1	+ 20
S. Maria.	V-1928	22	145	39	11	+ 45	—	+ 3	+ 43
P. Rita	VI.I-1928	28	163	42	19	+ 53	+ 60	+ 18	+ 50

Come risulta chiaramente dalla tabella, nei nostri casi di malattia di Flajani-Basedow genuina, il M. B. presenta sempre delle modificazioni durante il periodo mestruale. In generale si può dire che il tipo di tali modificazioni, al contrario di quanto si osserva nell'individuo normale, è abbastanza fisso: in individui diversi, e sopratutto in condizioni diverse di disturbi e di gravità, il *periodo mestruale* propriamente detto si caratterizza sempre per una *caduta più o meno importante del M. B.*, caduta la quale raggiunge il suo massimo verso il termine della mestruazione, porta i valori di M. B. costantemente al di sotto dei lavori ordinarii proprii del singolo individuo nel suo particolare stato di malattia, e si annulla poi, più o meno lentamente, nel periodo post-mestruale. Da individuo a individuo, le diversità di comportamento del M. B. durante il periodo mestruale propriamente detto si limitano al momento in cui la caduta ha inizio, in rapporto alle diverse fasi della mestruazione, e all'entità di essa. Quanto al momento di inizio, nella maggioranza dei casi la caduta di M. B. comincia nel 1°, o al massimo, nel 2° giorno della mestruazione (l'inizio nel 2° giorno di mestruazione si può considerare molto meno frequente): si accentua nei giorni successivi: si mantiene anche, a mestruazione ultimata, per qualche giorno del periodo post-mestruale, indi si attenua, lentamente, verso i valori abituali. Nella maggioranza dei casi questa caduta di M. B. è preceduta da un aumento, più o meno notevole, il quale occupa il periodo premestruale e cessa ò con esso o col 1° giorno di mestruazione. Quanto alla entità sia di questo aumento premestruale, sia della caduta mestruale, in confronto al valore costante di M. B., il loro valore assoluto, come la loro differenza, sono squisitamente variabili non solo da individuo ad individuo, ma anche, in uno stesso soggetto, da esame a esame, quando questo comprenda periodi diversi di malattia. Un fatto che dalle nostre esperienze appare chiaramente è la mancanza assoluta di rapporti, e tanto meno di proporzione, fra aumento di M. B. premestruale e caduta di esso durante la mestruazione: cadute rapidissime e notevoli di M. B. durante il periodo mestruale appaiono nei nostri casi precedute tanto da aumenti premestruali notevoli, quanto da aumenti lievi. In tre casi di nostra osservazione (casi n. 4, 21, 24) l'aumento premestruale è completamente mancato: nel caso n. 21, anzi, esso è addirittura sostituito da un momentaneo e lieve abbassamento di M. B. In questi casi l'aumento di M. B. si ha invece egualmente, rapido e più o meno marcato, nei primi giorni della mestruazione, mentre la caduta si determina poi, regolarmente e in notevole intensità, fra il 2° e il 3° giorno di mestruazione, spingendosi anche per 2 o 3 giorni nel periodo post-mestruale. Nel periodo post-mestruale, il ritorno, lento e graduale, verso i valori abituali si verifica regolarmente, però anch'esso con qualche giorno di ritardo. In questi casi la reazione si svolge perciò con modalità perfettamente analoghe a quelle consuete, però con un certo ritardo, più o meno spiccato, in confronto allo svolgersi dei fenomeni della mestruazione propriamente detta. Il valore assoluto della caduta mestruale di M. B., il quale come dimostrano nelle osservazioni di Sturgis non viene influenzato nè dalla radioterapia nè da interventi chirurgici, rappresenta la normale reazione del M. B. alla mestruazione nelle basedowiane, e dimostra, come si è detto, notevoli variazioni, sia individuali che in rapporto alle condizioni della malattia. L'entità di questa caduta non ha rapporto nè, come si è visto, col valore asso-

luto della elevazione premestruale, nè col valore stabile e abituale di M. B. della P. Molto spesso (23 dei nostri casi di osservazione) la caduta di M. B. è tanto intensa, da portare il M. B. ad un valore perfettamente analogo a quello di un individuo normale: in 4 casi durante la mestruazione abbiamo veduto addirittura valori di M. B. diminuiti, al disotto della norma. Solo in 8 osservazioni, malgrado una caduta notevole del M. B., esso è rimasto a valori superiori ai limiti della norma, per quanto sempre inferiori ai valori pre o post-mestruali. Nella maggioranza di questi ultimi casi, si trattava di P. con M. B. notevolmente elevato, ed, in ogni caso non di una particolarità individuale di reazione, ripetentesi, nello stesso individuo ad ogni determinazione, ma dell'espressione, di una particolare condizione morbosa. Nelle malate n. 5 e 15, in momenti diversi della malattia, si sono osservate una volta una caduta al di sotto dei valori normali di M. B. ed un'altra volta una discesa di M. B. notevole, però non tanto da raggiungere la norma. Nella malata n. 15, quando il M. B. durante la mestruazione non arrivava ai valori normali, le condizioni della P. si dimostravano notevolmente gravi, con M. B. notevolmente aumentato (+ 65); mentre quando, durante la mestruazione, il M. B. rientrava nei limiti della norma, la P. si trovava in uno stato di spiccato miglioramento. Non è però possibile, dalle modalità di comportamento di questo caso, attribuire un valore assoluto a questa particolare reazione metabolica, certo, però, i casi e i periodi nei quali il M. B., pur abbassandosi notevolmente nel periodo mestruale, non raggiunge i valori normali e si mantiene costantemente al di sopra di essi, corrispondono, nella nostra statistica, ai periodi più gravi, e a quelli che presentano valori di M. B. più elevati. Il diverso comportamento della P. n. 4, rispetto alle modificazioni mestruali di M. B., fra la mestruazione del mese di ottobre e quella del mese di novembre 1929 si accompagna a variazioni notevoli nello stato della P. In un mese, dalla 1ª alla 2ª osservazione, il M. B. è nettamente aumentato (da + 14 a + 30); il peso è diminuito ulteriormente di 5 kg., raggiungendosi così una diminuzione, sul peso normale, di ben 19 kg.: lo stato, sia soggettivo che obbiettivo, della P. ha dimostrato un rapido e progressivo peggioramento: nel periodo mestruale il M. B., pur cadendo di 12, non raggiunge i valori normali. Il mese successivo la P. è amenorroica. Nel gennaio successivo però, alla nuova mestruazione si manifesta con una caduta, lieve, ma sufficiente a riportare il M. B. entro i valori normali, il miglioramento nelle condizioni generali della P. è marcato: il peso rapidamente aumentato fino ad una deficienza di 15 Kg. sul valore del peso normale: il M. B. di riposo è 24.

Come appare dai protocolli di esperienza, nella malattia di Flajani-Basedow il M. B., durante il periodo mestruale, presenta un comportamento affatto particolare, il quale però, se non ha riscontro nel reperto più comunemente osservato dai diversi AA. nella maggioranza degli individui normali, si può però sempre avvicinare, da un punto di vista qualitativo, al comportamento che alcuni AA. hanno osservato, sia pure raramente, in alcuni individui perfettamente normali. Non è il caso di parlare di identità di reazione mestruale del M. B. fra determinati individui normali e le nostre basodowiane; in queste ultime, oltre alla possibilità di differenze individuali si aggiunge l'evenienza (come abbiamo veduto nel caso N. 4) di modificazioni notevoli dei disturbi soggettivi ed obbiettivi determinati dalle diverse fasi della malattia.

Alcuni casi normali di Russo e di Claire e Conklin, pur nel loro polimorfismo di reazione mestruale, (12 casi danno 12 reazioni mestruali metaboliche diverse) dimostrano una certa analogia di comportamento con le nostre basedowiane: caduta mestruale del M. B., massima verso la fine del periodo: non sempre aumento premestruale. Le sole differenze fra questi casi normali e le nostre basedowiane, riposano nella entità della caduta e nel fatto che, nei casi normali, la diminuzione del M. B. non porta mai a valori al di sotto dei limiti normali. Invece nelle nostre malate (1, 7, 8, 21), si può osservare, sia pure eccezionalmente, anche una caduta al di sotto dei limiti inferiori della norma. L'analogia fra questi casi normali e le nostre malate si estende anche alle eccezioni: alcuni dei casi nostri (4, 21, 24), e contemporaneamente un caso di Russo e due (H. R. e E. S.) di Claire e Conklin non presentano affatto, nel periodo premestruale, aumento di M. B.: questo invece compare, breve e lievissimo, solo più tardi, fra il 1° ed il 2° giorno di mestruazione. seguito, come di norma, dalla caduta di M. B. la quale, presentatasi pur essa in ritardo, oltre a comprendere tutti i rimanenti giorni di mestruazione, si prolunga alquanto nel periodo post-mestruale. Sarebbe stato molto interessante che, nei soggetti normali con assenza dell'aumento premestruale di M. B. fosse stato controllato se questo particolare comportamento si ripete ad ogni periodo mestruale, oppure se, come abbiamo invece potuto noi osservare nella nostra malata n. 21, non sia esso un atteggiamento funzionale affatto transitorio. In altre e successive determinazioni, la nostra malata N. 21 dimostra infatti un andamento regolare di reazione metabolica, con un netto aumento premestruale e una regolare caduta mestruale.

Da queste analogie con i soggetti normali, appare come il particolare comportamento del M. B. osservato durante il periodo mestruale nelle basedowiane, non sia un sintoma caratteristico della malattia ma solamente la ripetizione di un particolare tipo di reazione metabolica mestruale che può ricorrere anche nel normale e che nella malattia di Flajani-Basedow si presenta notevolmente modificata causa le condizioni particolari del ricambio nell'affezione. Nel comportamento del M. B. nelle basedowiane durante il periodo mestruale, vi è però una vera singolarità: una costanza di reazione metabolica, la quale contrasta direttamente con quella instabilità di metabolismo che è caratteristica della malattia e che rende il ricambio del basedowiano sensibile anche a fattori nervosi, emozionali, ecc., i quali nell'individuo normale si dimostrano, ordinariamente, inattivi. Questa fissità del ricambio in un determinato tipo di reazione mestruale, dalla quale la P. non si sposta neppure per variazioni, anche notevoli del suo stato morboso, può dar luogo a due diverse interpretazioni. O si tratta di un particolare orientamento del ricambio della basedowiana, più sensibile alle stimolazioni di origine ovarica. oppure si tratta di un particolare atteggiamento che supera lo stato vero e proprio di malattia, ed ha origine in quegli stessi fattori costituzionali, sui quali la malattia di Flajani-Basedow si suole inserire. Per la prima ipotesi, oltre a dover ammettere che i soggetti normali di Conklin e Claire, e di Russo siano stati degli individui tarati nella loro funzione tiroidea, in modo che di questa tara la particolare reazione mestruale sia l'espressione, bisognerebbe, poter osservare, nella serie delle nostre esperienze, delle modificazioni qualitative della reazione mestruale in rapporto a peggioramenti o a migliora-

menti della malattia. Invece la reazione non cambia nè di forma nè di entità neppure nei casi n. 21 e 24, quando, rispettivamente nei mesi di febbraio e di maggio, si verifica un marcatissimo miglioramento, in seguito al quale il peso raggiunge, quasi, i valori normali; il M. B. rientra nei valori normali, le P. si sentono in perfetta salute, capaci di lavorare e la sintomatologia basedowiana può considerarsi quasi completamente scomparsa. Il tipo di reazione è assolutamente indipendente dalla gravità e dalla fase della malattia: è lo stesso per le forme gravi, a M. B. notevolmente elevato, e per le forme lievi, a M. B. entro i limiti della norma.

Più logico sembrerebbe considerare piuttosto la particolarità della reazione, nelle sue modalità qualitative, come espressione di un particolare stato costituzionale, il quale rappresenta il sostrato che predispone allo stabilirsi della malattia, e perciò ricorre costantemente in tutte le malate di m. di Basedow da noi studiate, malgrado la loro tipica instabilità di ricambio, ed anche in alcuni soggetti normali. Per questa ipotesi, fa propendere, la singolare fissità del reperto, assolutamente indipendente dalle condizioni reali della funzione tiroidea: nelle basedowiane da noi osservate, nel periodo mestruale noi abbiamo potuto mettere in evidenza tanto uno stato di iperfunzione tiroidea (casi N. 5, 6, 15, 17, 27) con M. B. notevolmente elevato, quanto uno stato di vera e propria ipofunzione (casi 1, 7, 8, 19) con M. B. abbassato nel periodo mestruale al di sotto dei valori normali, senza che per questo il tipo di reazione metabolica mestruale sia venuto a mutare nel suo tipo caratteristico. Probabilmente questo particolare attributo costituzionale, che verrebbe ad aggiungersi alle numerose stigmate degenerative messe in evidenza nel m. di Basedow da Chwostek e dai suoi allievi, vede la sua origine in un'alterazione costituzionale dell'equilibrio tireo-ovarico il quale può presentarsi, come un abito costituzionale anche dell'individuo normale e si accentua quando venga a sopraggiungere la malattia. Sarebbe interessante studiare, in una serie numerosa di individui normali, il tipo di reazione metabolica alla mestruazione, e constatare se questo tipo di reazione, analogo a quello da noi osservato nelle basedowiane, si riscontra veramente in quei soggetti portatori di quelle stigmate degenerative che gli AA. sogliono descrivere come caratteristiche degli individui costituzionalmente predisposti alle forme distiroidee.

Stabilite così nelle basedowiane l'entità e le modalità della reazione metabolica alla mestruazione, restano a indagare possibilmente la sua patogenesi e il suo meccanismo di produzione. Sarebbe facile metterla senz'altro in rapporto con la crisi mestruale e con le modificazioni endocrine alle quali questa si ricollega, se non vi si opponesse la instabilità dei rapporti che intercorrono, nei diversi individui, fra reazione metabolica e fasi diverse della mestruazione, rispetto al tempo di comparsa. Mentre nella maggioranza dei nostri casi l'aumento del M. B. si verifica nel periodo premestruale e in quello mestruale propriamente detto si ha la caduta di M. B., in qualche caso di morbo di Basedow si osserva la diminuzione di M. B. nel periodo premestruale e l'aumento nei primi giorni della mestruazione. La difficoltà viene superata quando si pensa che la crisi mestruale non è un fatto semplice, limitato alla sola comparsa del flusso, ma bensì un feno-

meno di notevole complessità, del quale il flusso sanguigno non rappresenta se non un sintoma esterno, mentre il fulcro si trova nella profondità e nella complessità del meccanismo di maturazione del follicolo e della formazione del corpo luteo e nel diverso modo interferire fra loro delle attività endocrine proprie di queste due sostanze. Schickele infatti ed altri hanno dimostrato che lo scoppio del follicolo non si verifica sempre alla stessa distanza di tempo dall'inizio della emorragia uterina, cosicchè i fenomeni che comunemente si chiamano secondarii della crisi mestruale (modificazioni del sangue, del ricambio, del sistema nervoso, ecc.) e che invece non sono se non fenomeni paralleli, determinati anche essi dai differenti rapporti fra attività dell'ormone follicolare e azione delle sostanze che si eliminano durante lo svolgimento del corpo luteo, possono senza l'intervento di altre cause particolari, dimostrare una certa indipendenza di tempo nella loro comparsa e nella loro successione, in rapporto alla comparsa del flusso mestruale. Il ciclo mestruale si impernia non sulle modalità del flusso, ma sulle modificazioni ovariche di esso determinanti: in condizioni di disfunzione ovarica, di origine sia costituzionale sia acquisita, quali si osservano nella malattia di Flajani-Basedow, è facile pensare che i fenomeni di esaltazione e di depressione del ricambio richiamati dalla mestruazione possano, in qualche caso, presentare una certa incongruenza di tempo e di entità sui fatti di congestione e di emorragia uterina.

Per la patogenesi delle modificazioni metaboliche richiamate dalla mestruazione dell'individuo normale è perciò chiara l'origine ovarica, però non esclusiva. Infatti, se per la mestruazione si ammette un'origine ovarica esclusiva, sia pur ritenendola in rapporto con il vario equilibrio delle diverse attività endocrine del corpo luteo e del follicolo, non si giunge a spiegare tutta la complessità di molti fenomeni ad essa riferentisi (p. e. mestruazione senza ovulazione e senza formazione di corpo luteo: Corner). Oggi invece la mestruazione va intesa come una vera e propria crisi endocrina, alla cui genesi e per le cui modalità concorrono solidalmente, se pur in maniera diversa, tutti più o meno i sistemi endocrini ed il sistema nervoso vegetativo (S.N.V.). Tanto durante la crisi puberale, quanto in occasione della crisi climaterica è possibile, ad uno studio accurato, mettere in evidenza tante modificazioni di tono del S.N.V. quanto segni evidenti di iper- o di ipo-funzione di questa o di quella glandola endocrina. Sopratutto la funzione della tiroide e della preipofisi rappresentano un coefficiente di notevole importanza nella genesi della crisi mestruale, non è ben conosciuto se come fatto primitivo, oppure se in via secondaria, attraverso l'eccitazione metabolica richiamata dai bisogni di evoluzione della mucosa uterina e del follicolo. Negli individui normali non è raro mettere in evidenza, in coincidenza della mestruazione, e sopratutto nel periodo premestruale, fenomeni di modificata attività della tiroide e marcate modificazioni del tono del S. N. V. in favore di modificazioni di attività (aumento) della tiroide in rapporto col periodo mestruale nel soggetto sano, parlano l'osservazione di Weidmann di un ingrossamento transitorio della tiroide (analogo all'aumento di volume della tiroide e all'aumento di secrezione di sostanza colloide riscontrato da B. Aschner in seguito ad iniezioni di estratti ovarici), e il reperto di iperjodemia transitoria messo in evidenza da Veil e Sturm e confermato da Jahn e

Kesselkaul e da Maurer. Di più v. Bergmann e i suoi allievi Salomon e Goldner hanno trovato nel periodo mestruale, quell'aumento di resistenza alle dosi tossiche di acetonitrile che Reid Hunt ha dimostrato proprio degli stati ipertiroidei: così come, Heilig e Hoff hanno trovato durante il periodo mestruale, un'aumentata permeabilità alla uranina da parte delle meningi, come si osserva in seguito alla somministrazione di forti dosi di tiroidina. Per essere però più esatti, tutti questi fenomeni coincidono, in genere, più che col periodo mestruale propriamente detto, col periodo premestruale.

Nel soggetto normale, le modificazioni mestruali di tono del S. N. V. sono state accuratamente studiate da Stolper attraverso il comportamento del polso, della temperatura, della pressione arteriosa, del dermografismo, delle modificazioni respiratorie del ritmo cardiaco, e delle prove farmacodinamiche (adrenalina, pilocarpina), sia nel periodo intermestruale che in quello mestruale. Stolper ha potuto mettere in evidenza un netto aumento delle reazioni simpaticotoniche e una diminuzione delle reazioni vagotoniche all'inizio del periodo mestruale. Klaus e Maryan Franke invece sulla base, molto incerta, di sole prove farmaco-dinamiche, parlano di una vagotonia mestruale. Guillaume e Godel invece, con uno studio molto accurato, mettono in evidenza, in coincidenza col ciclo mestruale due fasi che si alternano fra loro: una fase di simpaticotonia che inizia nel periodo premestruale e cessa bruscamente con l'inizio del flusso sanguigno; e una fase di vagotonia la quale corrisponde al periodo intermestruale.

Un esame accurato del tono del S. N. V. nelle basedowiane in rapporto alla crisi mestruale, cozza contro difficoltà tecniche quando si voglia servirsi delle prove farmaco-dinamiche. Una difficoltà generica si ha nella repulsione delle P., molto impressionabili nel loro stato, a sottoporsi ad interventi farmacologici sperimentali nel periodo mestruale: d'altronde le prove, date le variazioni giornaliere del M. B. dovrebbero ripetersi giornalmente, ciò che è praticamente impossibile dati i disturbi, non lievi, che, sopratutto l'adrenalina per via endovenosa, arreca ai basedowiani. Noi ci siamo limitati a controllare in 5 fra le nostre malate, le più docili della nostra casistica, l'ipersensibilità adrenalinica, alla iniezione endovenosa di 1 cmc. di una soluzione 1:100000 di adrenalina Parke e Davis, sia nel periodo intermestruale, che nel periodo premestruale e durante il flusso catameniale. In tutte le 5 P. sperimentate la risposta è stata identica, nonostante le P. si trovassero in condizioni diverse di malattia: si sono esaminate le P. 4, 5, 15, 21 e 24. Nel periodo premestruale anche, nei casi in cui manca l'elevazione del M. B. (N. 21), si osserva sempre un aumento immediato del numero delle pulsazioni e della pressione massima, il cui valore è sensibilmente superiore a quello che si determina nell'intervallo intermestruale (aumentata ipersensibilità adrenalica) Nel periodo mestruale propriamente detto, le elevazioni di polso e di pressione si presentano con ritardo e con entità minore sia nel confronto col periodo intermestruale, che in paragone col periodo premestruale.

Anche i disturbi consecutivi alla prova (senso di palpitazione, calore diffuso, tremore terminale) dimostrano diverse intensità nei tre diversi periodi: massima in periodo premestruale, minima nel periodo mestruale. Anche all'infuori della prova dell'adrenalina, si osservano sempre marcate

ed evidenti modificazioni di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa durante il periodo mestruale: aumento della frequenza cardiaca in riposo, diminuzione della pressione arteriosa minima, aumento lieve della pressione venosa periferica e comparsa in essa di polso venoso penetrante sono le caratteristiche funzionali del periodo premestruale da parte del sistema circolatorio, unito ad aumento del tremore, dell'esoftalmo, della lucentenzza degli occhi. Nelle nostre P. tutti questi sintomi, sia circolatorii che generali, dimostrarono quasi sempre una netta attenuazione durante il periodo mestruale, in genere dopo il 1° o il 2° giorno, anche in confronto alle condizioni intermestruali. Invece il volume della tiroide, indirettamente giudicato dalla misura della circonferenza del collo, nelle nostre basedowiane non dimostrò di modificarsi in modo apprezzabile nel periodo mestruale; la misurazione del collo diede cifre di aumento non superiori a 0,5 cm. in corrispondenza del periodo premestruale. Nella P. N. 4, con notevoli tare famigliari e personali a carico del sistema nervoso, nei periodi di peggioramento dei sintomi e dei disturbi il periodo premestruale si caratterizzò costantemente per la clamorosità dei fatti di eccitazione psichica e nervosa, tanto gravi talora, da raggiungere perfino l'accesso convulsivo: l'inizio del flusso mestruale, come se si sospendesse improvvisamente uno stato tossico grave, portava la P. in uno stato di calma e di serenità quale non si osservava nel periodo intermestruale. Nel 60 % dei nostri casi il periodo premestruale si accompagnò ad elevazioni febbrili più o meno intense e ad accentuazione dei disturbi intestinali. Jacobi, Kersch e Reine parlano della possibilità di febbre all'inizio del periodo: Gieles, Flaskamp di febbre premestruale nella donna, anche normale: Schickele trova disturbi intestinali nell'80 % dei casi, nel 50 % con tendenza alla stitichezza (ridotto al 30 % secondo Krieger) e nel 30 % con tendenza alla diarrea.

Rimangono ora, per ultime, le ricerche sul metabolismo dei carboidrati nelle basedowiane durante il periodo mestruale. In 10 malate è stata studiata la glicemia (a digiuno) nel periodo intermestruale, nel periodo premestruale e nel periodo mestruale. In periodo intermestruale la glicemia a digiuno (determinata col micrometodo di Bang) nei casi nostri ha dimostrato per la maggior parte valori entro i limiti della norma in due casi un lieve aumento (1,20 ‰): solo nel periodo premestruale si è costantemente dimostrata una leggera tendenza all'aumento, talora anche alquanto al di sopra dei limiti massimi della norma 1,5-1,6 ‰ aumento che, nei casi da noi studiati, è scomparso non appena iniziato il flusso mestruale.

In 5 casi, che presentavano nel periodo intermestruale una diminuzione della tolleranza agli idrati di carbonio alla prova della glicemia sperimentale in seguito a ingestione a digiuno di 50 gr. di glucosio, la prova è stata ripetuta in periodo premestruale, ed in periodo mestruale propriamente detto. Anche qui la diminuita tolleranza alla ingestione di carboidrati, già evidente nelle nostre p. in periodo intermestruale, ha presentato un ulteriore peggioramento nel periodo premestruale, e un rapido ed evidente miglioramento nel periodo mestruale propriamente detto. Non si sono dimostrati comportamenti particolari, rispetto alla glicemia e alla glicemia sperimentale, in rapporto alle variazioni mestruali, nè per differenze di M. B., nè in presenza di diversità di reazione metabolica (M. B.) alla mestruazione. Il caso N. 21, che presentava spostamento dell'aumento di M. B. dal periodo

premestruale al periodo mestruale, ha dimostrato analogo ritardo anche per le reazioni glicemiche.

Nei casi di mancata coincidenza fra fenomeni mestruali propriamente detti e modificazioni del ricambio, le modificazioni di sensibilità adrenalinica, di tollerabilità agli idrati di carbonio e di contenuto in zucchero del sangue hanno dimostrato sempre una assoluta concidenza di comparsa con le modificazioni del M. B. e non con l'apparenza del flusso mestruale.

Se vogliamo riassumere e considerare i fatti finora messi in evidenza, secondo le più moderne vedute a proposito della mestruazione e della sua genesi (Vignes), noi dobbiamo concepire la maturazione del follicolo, corrispondente al tasso massimo di ormone ovarico circolante nel sangue, e il periodo premestruale come fatti contemporanei, (Hirsch, Frank e Goldberger a carattere catabolico e ad influenza eccitante: ad essi infatti vediamo, nei normali, corrispondere un aumento del M. B. e un aumento del tono simpatico con conseguenti tendenze all'iperglicemia, minore tolleranza agli idrati di carbonio, e stimolazioni eccitative alla tiroide. Con lo scoppio del follicolo e la formazione del corpo luteo, si ha l'inizio della mestruazione, fase anabolica del periodo, la quale si caratterizza per una caduta improvvisa del tasso nel sangue dell'ormone ovarico, e contemporaneamente per una diminuzione del M. B., cessazione della fase simpaticotonica con le sue conseguenze e ritorno della funzione tiroidea alla norma. Quando però la secrezione follicolare è intensa, il ricambio e il simpatico ne permangono influenzati anche nei primi giorni della mestruazione, malgrado la secrezione del corpo luteo: onde, nel normale, persistono l'aumento del M. B. e di tutti i fenomeni simpatici concomitanti, anche a periodo premestruale esaurito, nei primi giorni della mestruazione e comparsa dei fatti anabolici, legati alla secrezione del corpo luteo, solo in un secondo tempo.

In alcuni particolari casi (Claire e Conklin, Russo), di rapporti tireo-ovarici non perfettamente equilibrati, di funzione ovarica non perfetta per tare costituzionali, si avvera un asincronismo fra ciclo ovarico e ciclo uterino, e quindi la comparsa della mestruazione non corrisponde più esattamente alle modificazioni del ciclo ovarico, nelle sue diverse fasi e nelle sue diverse influenze sul S.N.V. e sulle altre costellazioni endocrine: la povertà della secrezione follicolare, costituzionalmente deficiente, fa sì che il suo effetto generale si annulli non appena scoppiato il follicolo e quindi, appena iniziata la mestruazione si osserva (causa la tipica azione anabolica del corpo luteo e della sua secrezione interna) ritorno immediato del M. B. sui valori normali (data l'integrità della funzione tiroidea), ritorno del tono del S. N. V. sui valori e sulle modalità di reazione normali. Tipo particolare della reazione metabolica mestruale, che esprime e riproduce le deficienze costituzionali della funzione tireo-ovarica.

Nelle basedowiane noi abbiamo una funzione sessuale costituzionalmente compromessa, in modo più o meno spiccato, e quindi una tendenza fondamentale costante al tipo di reazione metabolica mestruale sopra descritto. Nel periodo premestruale, la secrezione follicolare determina una esaltazione del ricambio, sia degli idrati di carbonio, che del M. B., e un

orientamento simpatico-tonico più spiccato del S.N.V. L'aumento premestruale di M. B., nei suoi valori assoluti non dimostra alcun rapporto, come sopra si è visto, con l'aumento assoluto di M. B.; in periodo intermestruale, stabilitosi per la gravità particolare della malattia. Singolare e interessante è invece la marcata scarsità di tale aumento metabolico premestruale nei casi N. 20, 21, 24 (i quali dimostrano aumenti premestruali eguali rispettivamente a 4, 4, 0) per forme notevolmente gravi con gravi disturbi soggettivi ed obbiettivi, ma nei quali la facilità allo stabilirsi dell'amenorrea al minimo peggioramento della malattia, dimostra una maggiore labilità costituzionale della funzione ovarica. Nella diversa entità della sindrome eccitativa premestruale interviene in modo preminente la diversa entità della secrezione follicolare. Alla maggiore evidenza della sindrome eccitativa premestruale concorre anche il S. N. V., notevolmente interessato nella malattia di Basedow. Molto spesso incongruenze fra ciclo ovarico e ciclo uterino spostano in questi casi l'intervento e la successione delle diverse fasi e il loro aspetto.

Scoppiato il follicolo, la sua azione generale a carattere ormonico, nelle basedowiane, si annulla immediatamente, per la scarsità e la anormalità del secreto follicolare. Così nella sindrome generale della fase mestruale propriamente detta, viene a prevalere immediatamente l'attività anabolica e depressiva del corpo luteo, il quale viene ad agire contemporaneamente su di un S.N.V. in istato di distonia (il corpo luteo possiede anche nel normale un'azione depressiva sul simpatico) e su di una tiroide in disfunzione. La caduta del M. B., tanto evidente da scendere talora al di sotto dei valori normali, dimostra la labilità della funzione tiroidea nel morbo di Flajani-Basedow e quanto sia lontano dalla verità chi pone la malattia di Basedow fra le sindromi ipertiroidee pure. La malata N. 19 nel 1930 con una netta sindrome di Basedow genuino, presentava in periodo intermestruale un M. B. 29, il quale durante la mestruazione veniva a cadere a — 20: qualche mese fa, ripresentatasi in clinica, dimostrava segni clinici chiari di insufficienza tiroidea ed un M. B. — 40. La labilità della funzione tiroidea oscilla, in questa P., fra l'iper- e l'ipo-tiroidismo.

Lo studio della funzione mestruale nelle malate di morbo di Flajani-Basedow può servire a porre in luce le alterazioni individuali, sopratutto di carattre costituzionale, della funzione ovarica, tanto importanti nella malattia di Basedow, e i suoi rapporti con la disfunzione tiroidea e con la distonia del S. N. V.

Come dato di importanza pratica, nel determinare nelle basedowiane, sia il M. B. sia la ipersensibilità adrenalinica e le eventuali alterazioni del ricambio dei carboidrati, è indispensabile tener conto della eventualità e della importanza di interferenze con le diverse fasi del periodo mestruale. Non si possono accettare, nel giudizio sulle alterazioni del ricambio e del S. N. V. apportate dalla gravità della malattia, quelle determinazioni di M. B. e di ipersensibilità adrenalinica, che venissero, per caso a coincidere o col periodo mestruale propriamente detto, o con il periodo premestruale.

RIASSUNTO.

L'A. in una statistica di 56 malate di m. di Flajani-Basedow ha potuto mettere in evidenza disturbi mestruali nel 76 % dei casi, dei quali il 25 %

con amenorrea, e il 53 % precedenti all'inizio della malattia, o come tali o come anomalie della pubertà. L'entità dei disturbi mestruali non si dimostra in rapporto diretto con la gravità della malattia, pur essendo gli stati di amenorrea più frequenti nelle forme gravi. Durante il periodo mestruale. il M. B., l'ipersensibilità adrenalinica, la scarsa tollerabilità degli idrati di carbonio dimostrano chiare e particolari modificazioni: con un aumento nel periodo premestruale ed una caduta nel periodo mestruale propriamente detto.

Il tipo di queste variazioni mestruali del ricambio, il quale si allontana alquanto dalla comune reazione mestruale dell'individuo normale, rappresenta un fattore fisso, di origine probabilmente costituzionale, il quale ricorre anche in determinati e scarsi individui normali: l'entità di tali variazioni dipende invece dalle diverse interferenze e dall'entità diversa della secrezione follicolare e dell'attività del corpo luteo, e dallo stato di disfunzione tiroidea, il quale risente variamente tali influenze e variamente vi reagisce. Nella determinazione del M. B. e della ipersensibilità adrenalinica nelle basedowiane è indispensabile tener esatto conto della fase del ciclo mestruale che la P. attraversa, in quanto i reperti possono esserne variamente e sensibilmente influenzati.

BIBLIOGRAFIA.

Askanazy. D. A. kl. M., 61/118. — Baufr. Endokrynologie, 1931. — Benedict e Finn. Am. J. Physiol. 86/59. — Biedl e Sehrt. Cit. da Falta (Mohr e Staehelin, vol. IV). — Blunt e Dye. J. of biol. Chem., 1923/555. — Canton. Cit. da Chwostek. — Cheadle. Cit. da Falta. — Chwostek. *Morbus Basedowi*. Berlino, 1917. — Claire e Conklin. Arch. of. int. med. 45/125. — Conklin e Mc Clendon. Arch. of int. med. 45/125. — Corner. J. Am. med. ass., 89/1838. — Frankl. Gyn. Rundschau, 1913/619. — Gerhardt e Dubois. Arch. int. med., 17/902. — Graff e Nowak. Arch. Gyn., 102|18. — Guillaumin e Codel C. R. Soc. Biol., 90/666. — Harrop e Rosenthal. Bul. J. Hopk. Hosp. 1918/161. — Hensel. Med. Record, 1915. — Hoffmann. Z exp. Path. u. Ther., 1914/337. — Hornung. Arch. f. Gyn., 132. — Kahler. Klin. Woch., 1924/576. — Kocher, Kraus e Brugsch, vol. 1° e 11°. — Lanz. Z. f. Geb. u. Gyn., 89/133. — Lazarewicz. Newiezy Lekarsk, 1911-/11. — Matters. Austr. J. exp. Biol., 6/133. — Murray. Lancet, 1912. — Okey e Robb. J. of biol. chem., 1921/165. — Pende. *Endocrinologia*. — Rosenbloom. J. am. med. ass., 1921/1742. — Rosenstrauss. *Menstruation u. inn. Sekr.*, in Diss., Berlino, 1912. — Rowe e Eakin. California, St. J. of Med., 19/320. — Russo. *Fisiologia e medicina*, 1931. — Schikele. *Ginecologia e ostetricia*, vol. II. — Schmidt. Zbl. Gyn. 49/2449. — Snell., Ford e Rowentree. J. Am. med. Ass., 75/515. — Stolper. W. kl. W., 1923. — Sturgis. Arch of int. med., 32/50. — Weljamikoff. Wratsch. 12/1. — Vignes. *Physiologie gynécologique*. Parigi, Masson, 1929. — Vignes e Guillaumin C. R. Soc. Biol., 99/749. — Wakeham. Lancet, 1921/388. — Wiltshire. J. of biol. chem., 1921/69. — Zunzt. Arch. of Gyn., 78/106. — B. Aschner. Halban e Seitz, 1/669. — Benedict e Gienasson. Am. J. Phisiol., 86/43. — v. Bergmann e Goldner. Ztschr. kl. Med., 108/100. — Eufinger. Klin. Woch., 1929/1649. — Flasskamp. Mtschr. Geburtsh., 1928/80. — Frank e Goldberger. Clinical Data obtained with the femal sex hormone blood test. — Heilig. Klin. Woch., 1924/24. — Heilig e Hoff. Klin. Woch., 1924/3. — Jacobi. *The question of rest for women during mestruation*. New Rork, 1878. — Jahn e Kesselkaul. D. A. kl. Med., 161/43. — Kersch. *Ueber Veränderungen der Körpertemperatur*, 1882. — Krieger. *Menstruation*. Berlin, 1869. — Kuestner. Arch. Gyn., 67. — Lutgje. Ztschr. kl. Med., 42. — Maurer. Arch. Gyn., 130/1. — Maryan Franke. Ztschr. kl. Med., 84. — Reid Hunt. Hefters Hdb. Pharmakologie, 1924. — Schrader. Ztschr. kl. Med., 25. — Veil e Sturm. D. A. kl. Med., 147/166. — Weidemann. Ztschr. Gebutsh., 80/1.

IV.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Padova.
Direttore: Prof. Cesare Frugoni

Influenza del sonno sulle alterazioni dell'equilibrio acido-base nei malati di reni.

Dott. Manlio Pisa.

È antica constatazione che l'organismo umano durante il sonno si comporta, fisiologicamente, in modo notevolmente diverso da quello che si ha allo stato di veglia: è una depressione generale di tutto il ricambio materiale, con predominanza (Luciani) dei processi anabolici. Nel dormiente i movimenti intestinali sono meno vivaci; le secrezioni, specie la salivare e l'orinaria, sono più scarse; il cuore diminuisce la frequenza delle rivoluzioni; il ritmo respiratorio è più raro e anche il tipo del respiro si modifica per la quasi totale immobilità del diaframma; gli sfinteri sono rilasciati; la termogenesi si fa meno intensa tanto che la temperatura corporea scende fino a poco oltre 36°; i riflessi vasomotori sono più tardi; la pressione arteriosa si abbassa; il tono muscolare diminuisce.

Anche i due grandi sistemi nervosi che regolano la vita vegetativa perdono il loro normale equilibrio (Guillaume) e il vago predomina sul simpatico: di qui miosi, vasodilatazione, ipereccitabilità del centro dell'erezione; di qui la spiegazione della depressione termica e pressoria; di qui anche, forse, l'inizio prevalentemnte notturno del travaglio del parto. Nemmeno il biochimismo resta invariato: Heilig e Hoff hanno constatato che nei dormienti aumenta il tasso glicemico e calcico del sangue e che la reazione adrenalinica della pressione arteriosa diviene di tipo vagale.

Recentissime ricerche di Rondelli hanno infine rivelato modificazioni della crasi sanguigna: sotto l'azione di ipnotici « ad azione mesencefalica talamica », di quelli cioè che agiscono sul centro del sonno situato nel mesencefalo in prossimità di altri centri vegetativi (v. Economo), si ottiene una netta modificazione della formula emoleucocitaria con alterazione del rapporto linfociti: neutrofili, a tipo vagotonico.

Fin qui le osservazioni nel campo fisiologico: ma anche la patologia considera fenomeni notevoli in rapporto con il sopravvenire della notte e del sonno. A tutti è noto che per i malati le ore notturne sono generalmente le più penose e che in esse sono più frequenti i decessi; è inoltre accertato che durante il sonno più facilmente insorgono i dolori a tipo di colica, specialmente epatici, e gli accessi dispnoici, si tratti di asma essenziale o di asma sintomatico di affezioni cardiache e renali.

La patogenesi degli attacchi notturni di dispnea, come dato di fatto notissimi ma per l'innanzi nella loro origine oscuri, è stata lumeggiata da Frugoni e Pisani in un lavoro che riassumerò brevemente poichè da esso hanno preso spunto le presenti ricerche.

Questi AA. hanno studiato comparativamente 17 soggetti (di cui 2 praticamente sani, 2 asmatici bronchiali, 4 cardiopazienti, 9 nefritici cronici) di

giorno e di notte: e per ognuno hanno praticato, oltre l'esame clinico completo, lo studio dettagliato della pressione sanguigna arteriosa, dell'equilibrio ureico emo-urinario (K di Ambard), della viscosità sanguigna, della composizione urinaria, del tasso ematico di cloruri e di colesterina, del ricambio respiratorio, dei coefficienti sfigmoviscosimetrico di Martinet e sfigmorenale di Ambard. Nei soggetti normali è risultato: lieve abbassarsi dell'azotemia, della colesterinemia e della cloruremia; diminuzione della pressione massima e minima; modica elevazione della viscosità sanguigna; alterazione del ricambio respiratorio nel senso di minore assorbimento di O_2 e di minore eliminazione di CO_2.

Nei nefritici le ricerche hanno concordemente dimostrato che il rene di notte si fa più spiccatamente insufficiente con grave compromissione della depurazione dell'organismo: l'albuminuria diviene più intensa; scema l'eliminazione dell'urea di cui per converso aumenta il tasso sanguigno; si ha diminuzione del Cl urinario, indice di ritenzione di cloruri, ritenzione che deve essere sopratutto a carico dei tessuti poichè nel sangue non è dimostrabile ipercloruremia proporzionale alla ipocloruria; diminuzione della colesterinemia, fatto questo che nei nefritici coincide con l'aggravamento del quadro morboso; abbassamento costante e spesso cospicuo della pressione arteriosa massima e soprattutto differenziale, il che viene a peggiorare il già compromesso funzionamento del rene; modificazione del ricambio respiratorio con diminuzione nell'eliminazione di CO_2 pressochè costante e, a volte, anche cospicua (in un caso da 3,05 a 1.98), nè a compensare questo deficit vale l'aumento spesso verificato del volume respiratorio.

Questi reperti spiegano esaurientemente, attraverso la dimosrazione di una insufficienza dello svelenamento organico, la patogenesi degli accessi asmatici notturni dei nefritici: non è però in essi considerato, data l'epoca della ricerca, lo studio dell'equilibrio acido-base, studio che costituisce l'argomento di questa nota il cui scopo è appunto di integrare il quadro da Frugoni e Pisani tracciato.

Poichè le lesioni renali portano a ritenzione di valenze acide, e riassumerò più oltre le conoscenze attuali in proposito, non è inutile vedere se e come questa ritenzione possa venire influenzata per effetto del sonno. Tanto più giustificata appare questa ricerca se si ricorda che il centro respiratorio è, in condizioni normali, sensibilissimo ad ogni variazione del contenuto idrogenionico del sangue tanto che Rondoni riporta la definizione, proposta in base alle teorie di Haldane e Pristley, di Winterstein e di Hasselbach, secondo cui gli ioni H vengono chiamati « l'ormone specifico » di detto centro: appare allora verosimile che alterazioni della reazione attuale del sangue possano trovare un posto nella complessa patogenesi degli accessi di asma notturno dei nefritici.

***

Prima di passare all'esposizione dei risultati sperimentali e alla ricerca di un possibile inquadramento e di una interpretazione di essi, non è inopportuno un breve cenno su quelli che sono i fondamenti dell'equilibrio acido-basico dell'organismo, sulle cause che possono turbarlo, sui mezzi deputati alla sua difesa, sulle sue forme di alterazione.

Il pH medio normale del sangue, secondo le classiche determinazioni di Michaelis da molti altri confermate, è uguale a 7,35 a 18°: esso è cioè vicino al

punto neutro (7,09) ma lievemente spostato verso l'alcalinità; tutti gli AA. concordano nel sostenere la costanza di questo dato e i massimi spostamenti riscontrati da Schade vanno da 7,12 in un coma diabetico in extremis a 7,72 in una polmonite all'acme. La fissità della reazione attuale del sangue ha grande importanza poichè essa reazione influisce in modo spiccatissimo sui colloidi dei protoplasmi cellulari: un lieve spostamento del contenuto idrogenionico, in senso acidotico o alcalotico, produce gravi disturbi nella vita cellulare (Rondoni). Non si può però non notare fin d'ora che questa concezione va accettata con una certa larghezza: sono stati osservati, in casi non mortali, spostamenti di pH che vanno, rispetto al valore normale di 7,35, sino a — 0,15 in senso acidotico (Labbé, in un caso di coma diabetico curabile) e a + 0,36 in senso alcalotico (Schade, nel già citato caso di polmonite). Queste differenze possono apparire modeste se ci si arresta all'osservazione del dato pH ma appaiono ben più cospicue in riguardo alla concentrazione idrogenionica di cui pH rappresenta il logaritmo negativo privato del segno: così, ad es., a pH 5 corrisponde una concentrazione idrogenionica di 0,000.01 mentre a pH6 si ha invece cH 0,000.001, cioè dieci volte minore; ciò dimostra che vi sono oscillazioni non certo lievissime della reazione attuale che con la vita sono tuttavia compatibili. Questa idea di una certa variabilità fisiologica del pH va del resto già facendosi strada: Verain e Chaumette e Labbé e Nepveux pensano che solo al di sotto di 7,30 possa cominciarsi a parlare di acidosi e al di sopra di 7,40 di alcalosi.

La costanza della reazione ionale del sangue è garantita da un complesso di difese contro le cause che fisiologicamente tenderebbero ad alterarla. Normalmente infatti si ha continuo apporto di acidi e di basi: i primi sono acidi fissi (e fra questi si possono ricordare l'acido solforico e fosforico derivanti dalla degradazione di molecole albuminoidi di origine alimentare contenenti solfo e fosforo, gli aminoacidi provenienti dal metabolismo proteico, gli acidi grassi che si originano dalla scissione dei grassi dei cibi, l'acido lattico che è un prodotto intermedio nel ciclo dei carboidrati) e acidi volatili rappresentati soprattutto dal CO_2 proveniente dal ricambio dei tessuti e in parte idroliticamente ionizzato in H_2CO_3. Le basi sono costituite quasi essenzialmente dagli alimenti vegetali che sono ricchissimi in sali alcalini e alcalino-terrosi.

A combattere questi eccessi di valenza acide e basiche l'organismo provvede in due modi: eliminandole e neutralizzandole. L'eliminazione può avvenire per il rene che adatta la sua funzione alle necessità del momento facendo prevalere la emissione di fosfati monosodici (acidi) o disodici (alcalini), lasciando filtrare i bicarbonati, se questi siano in eccesso, e quella parte della riserva alcalina già utilizzata a neutralizzare acidi fissi la cui emissione è necessaria per permettere il passaggio in circolo di nuovi alcali senza che ne derivi alterazione della concentrazione molecolare del sangue. Secondo vedute recenti (Nash e Benedict) si avrebbe anche a livello del rene una produzione di ammoniaca in quantità adeguata a neutralizzare un eccesso di valenze acide circolanti.

Altri organi di eliminazione sono: il fegato che può usare nella produzione di NH_3 materiali destinati alla ureogenesi ed emette un secreto (bile) intensamente alcalino; il pancreas che ha pure secrezione alcalina; lo stomaco che può utilizzare nella produzione di HCl una cospicua quantità di ioni H. Infine al polmone è devoluto il compito di regolare il tasso sanguigno di acidi volatili aumentandone o diminuendone la emissione a seconda

delle necessità. Così se un qualsiasi eccesso si venga a verificare negli acidi fissi questi si legano alle basi dei bicarbonati con conseguente liberazione di CO_2 e formazione di H_2CO_3: allora si ha una superstimolazione del centro respiratorio, sensibilissimo, come si è detto, agli ioni H, e un aumento della frequenza e profondità degli atti respiratori che conduce allo scarico dell'acido attraverso gli alveoli polmonari; viceversa un aumento delle valenze alcaline è compensato da minore eliminazione di CO_2 a livello del polmone.

Henderson ha stabilito che la reazione ionica del sangue è in dipendenza del rapporto $\frac{CO_2 \text{ libero}}{CO_2 \text{ combinato}}$ e che per il pH normale questo rapporto deve essere uguale a 3:60, cioè 1:20. Un aumento o una diminuzione del numeratore o del denominatore possono essere compensati da proporzionale aumento o diminuzione dell'altro membro della frazione.

La neutralizzazione delle valenze eccedenti avviene sopratutto per azione dei sistemi tampone. Sono questi formati dall'insieme di un acido debole e di un suo sale con una base. L'effetto prodotto dall'aggiunta di acido forte può allora essere neutralizzato poichè questo si lega alla base con conseguente liberazione dell'acido debole, scarsamente ionizzato, mentre all'aggiunta di una base forte segue la neutralizzazione di questa per opera dell'acido libero la cui diminuzione di concentrazione, data la debole dissociabilità e il pronto ionizzarsi di una parte dell'acido indissociato, non produce effetto significante. Nel sangue questi tamponi sono principalmente rappresentati dai sistemi acido carbonico-bicarbonati; fosfati monobasici-fosfati bibasici; ossiemoglobina-ossiemoglobinati; dalle proteine (che come amfoliti hanno teoricamente le possibilità di liberare tanto ioni H che ioni OH ma che nel sangue alcalino si comportano come anioni) e dai proteinati: ma il principale fra essi è quello acido carbonico-bicarbonati su cui Henderson ha basato la sua formula. Ed appunto i bicarbonati che sono capaci di alternativamente assumere ed eliminare. CO_2 e le cui variazioni quantitative sono facilmente apprezzabili costituiscono la parte più cospicua di quella che, secondo van Slyke, è detta *riserva alcalina*: il loro dosaggio, dedotto dalla quantità di CO_2 che può ad essi legarsi, è un dato importantissimo per la valutazione dell'equilibrio acido-base.

Nè si può tralasciare di menzionare la parte che hanno i tessuti nella regolazione della reazione sanguigna: fra essi e il sangue si possono avere rapidi scambi di valenze per sopperire ad improvvisi squilibri e questo meccanismo è soprattutto attivo contro gli eccessi di acidi per la particolare capacità acidofila del connettivo (Schade). Questi, brevemente, i mezzi di difesa: quando essi vengano superati o siano per varie ragioni insufficienti, si ha lo spostamento del pH e si giunge all'acidosi o all'alcalosi scompensata (in pratica si chiamano — impropriamente — con tali nomi le variazioni, in diminuzione o in aumento, della R.A.).

I disturbi dell'equilibrio acido-base sono stati classificati in 4 tipi:

1) *Acidosi gassosa* quando si ha ritenzione di CO_2 per deficiente eliminazione a livello del polmone, o perchè esso è ampiamente leso o perchè la sua regolazione nervosa è abnorme; si ha in tal caso nel sangue un eccesso di acido carbonico. Il pH scende; la R. A. (che non può venire utilizzata a neutralizzare l'acido carbonico essendo questo l'acido più debole) rimane invariata o aumenta per nuova, ma tuttavia insufficiente, formazione di bicarbo-

nati dalle altre basi immesse nel sangue dai tessuti; il CO_2 alveolare è aumentato.

2) *Acidosi non gassosa* per presenza in circolo di eccesso di acidi fissi. Questi si legano ai bicarbonati (abbassamento di R. A.) ma il compenso è insufficiente e pH può scendere; si ha iperventilazione polmonare per eliminare il CO_2 prodotto dalla scissione dei bicarbonati; la tensione del CO_2 stesso è diminuita.

3) *Alcalosi gassosa* da eccessiva eliminazione di CO_2 a livello degli alveoli polmonari: il compenso non può aversi che attraverso una proporzionale diminuzione di bicarbonati; se R. A. resta normale o non diminuisce a sufficienza, si ha aumento del pH. Il CO_2 alveolare è diminuito.

4) *Alcalosi non gassosa* che può essere dovuta ad eccessiva introduzione di alcali o a troppo abbondante eliminazione di valenze acide fisse (ad es. nei vomiti incoercibili). Si ha lo scompenso cioè il crescere del pH se all'aumento di R. A. non corrisponde un aumento del CO_2 del sangue che il polmone tende ad eliminare in minore quantità con conseguente aumento della sua tensione alveolare.

Questa classificazione fa comprendere che uno studio dell'equilibrio acidobase non è possibile con la sola indagine o dell'acidità attuale o del tasso dei bicarbonati o dell'aria alveolare: infatti una R. A. abbassata può stare tanto per l'acidosi (non gassosa) quanto per l'alcalosi (gassosa); un pH diminuito non illumina sulla natura delle valenze acide in eccesso; un aumento della tensione di CO_2 si può avere tanto con acidosi (gassosa) quanto con alcalosi (non gassosa).

E tanto più necessaria è un'indagine completa se si considera l'evenienza possibile che in certi stati morbosi, che producono squilibri umorali complessi e diverse alterazioni di organi e tessuti e multiple disfunzioni di apparati nervosi, queste varie condizioni di turbato equilibrio idrogenionico possano tra loro intrecciarsi e sovrapporsi e in parte l'una coll'altra mascherarsi.

Si ritiene oggi generalmente che ad illuminarci sulla « situazione acidobasica » (Greppi) siano sufficienti lo studio del pH e della R. A.: e sono appunto questi i dati che io ho ricercato nei casi venuti al mio esame.

***

I soggetti esaminati sono stati 13.

1) B. S., u., di a. 39. Polinevrite di natura probabilmente malarica.
2) S. U., u., di a. 31. Strappo muscolo-legamentoso.
3) A. B., u., di a. 58. Neoplasia del cardias.
4) M. L., u., di a. 22. Paralisi post-difterica.

In questi 4 casi la funzione renale è risultata perfettamente normale.

5) R. A., u., di a. 17. Glomerulo-nefrite acuta. Edemi arti inf. Versamento pleurico D. Vomito. Convulsioni eclamptiformi.

Urine: alb. 1,5 ‰; sangue + + +; globuli rossi e bianchi; cilindri epiteliali e granulosi. Press. art. 150-95. Prova della diluizione: eliminaz. di 450 cc. di acqua in 4 ore. D. minima 1015. Prova della concentrazione: D. massima: 1016. Azotemia: 0,36.

6) M. A., u., di a. 26. Glomerulo-nefrite acuta. Orine: alb. tracce; sangue + + +; globuli rossi; cil. ialino-granulosi ed epiteliali.

Press. art. 135-80, Prova della diluizione: eliminaz. di 1000 cc. di acqua in 4 ore, D. minima 1003. Prova della concentrazione: D. massima 1023. Azotemia: 0,33.

7) B. C., d., di a. 30. Nefrite cronica riacutizzata con screzio nefrotico. Orine: alb.

4 ‰; sangue + + +; cilindri ialini e ialino-granulosi. Press. art.: 155-85. Prova della diluizione: eliminaz. di 305 cc. di acqua in 4 ore, D. minima 1004. Prova della concentrazione: D. massima 1011. Colesterina mmg. 360 %. Press. oncotica: 300.

8) V. L., d., di a. 49. Nefrosclerosi. Orine: alb. 1 ‰; cil. ialini. Press. art. 250-155. Azotemia 0,41 (?).

9) F. I., d., di a. 54. Nefrite cronica parenchimatosa e nefrosclerosi. Orine: alb. 0,5 ‰. Press. art. 230-145. Isostenuria.

10) B. L., u., di a. 63. Nefrosclerosi da arteriosclerosi. Orine: alb. 1,5 ‰; cil. ialini e granulosi. Press. art. 120-85 Azotemia 0,60.

11) M. E., d., di a. 44. Nefrite parenchimatosa cronica riacutizzata. Orine: alb. 1 ‰; cilindri ialini; sangue + +; globuli rossi; globuli bianchi. Press. art. 185-125.

12) C. L., u., di a. 62. Nefrosclerosi da arteriosclerosi. Orine: alb. 1,8 ‰; cil. ialini e ialino-granulosi. Press. art. 215-128. Azotemia oltre 1 ‰.

13) B. G. u., di anni 66. Nefrite cronica e nefrosclerosi. Orine: alb. 1 ‰; cil. ialino-granulosi; sangue +; globuli rossi. Press. art. 220-160.

In ogni malato sono state fatte comparativamente di giorno e di notte le determinazioni del pH e della R. A. Per il primo ho usato il metodo elettrometrico secondo Michaelis con elettrodi ad U per il sangue ed elettrodi di calomelano e KCl saturo. Le letture sono state fatte con potenziometro munito di galvanometro a corda; le determinazioni venivano eseguite circa 30 minuti dopo il prelevamento, a 38°, in bagno d'acqua e in termostato.

La R. A. è stata determinata con l'apparecchio di van Slyke a sistema manometrico.

Il sangue è stato raccolto contemporaneamente, con un'unica puntura e col minimo possibile di stasi venosa, per le due ricerche. Queste sono state praticate ad eguale distanza di tempo dai pasti del mezzogiorno e della sera (circa 6 ore), lasciando i soggetti a digiuno fra il pasto e la raccolta del sangue. E stata usata nei prelevamenti notturni ogni cautela affinchè il risveglio dei soggetti non avvenisse che pochissimi istanti avanti la puntura della vena.

Riunisco i dati in un'unica tabella in cui, tanto per il pH che per la R. A., figurano le differenze in più o in meno dei valori trovati nelle ricerche della notte rispetto a quelli del giorno.

***

Nei primi quattro soggetti riguardo alla funzione renale normali, si ha il reperto di un lieve aumento della concentrazione idrogenionica del sangue intervenente durante il sonno notturno e rivelato da un modico abbassamento del pH che, rispetto ai valori diurni, scende di 0,01-0,03. Ne è questo un fatto nuovo: Straub già nel 1915 aveva notato un aumento della tensione alveolare del CO_2 in 6 soggetti studiati durante il sonno e aveva stabilito, per deduzione, che a ciò dovesse accompagnarsi uno squilibrio del rapporto di Henderson con spostamento della reazione sanguigna verso l'acidosi. Questo dato venne controllato successivamente da Leathes e da Bass e Herr, e si venne a confermare l'ipotesi che il centro respiratorio, facendosi durante il sonno meno sensibile, permettesse attraverso la diminuzione della ventilazione polmonare un accumulo di anidride carbonica.

La modificazione del pH, prima solo supposta, venne constatata con il metodo elettrometrico da Endres, che suppone una iperacidità essere necessaria a raggiungere la soglia di eccitabilità del centro del respiro, soglia elevata durante il sonno, e da Kunze che trova diminuzione del pH da 0,02

N°	Diagnosi	Variazioni notturne dell'eq. a b.	
		pH	R. A.
1	Polinevrite	— 0.01	— 7.17
2	Strappo muscolo-ligam.	— 0.02	—10.56
3	Neoplasia del cardias	— 0.02	— 6.05
4	Paralisi post-difterica	— 0.03	— 5.04
5	Nefrite acuta	— 0.07	— 3.98
6	» »	— 0.05	— 3.45
7	Nefr. cron. con screzio nefrot.	— 0.10	— 1.57
8	Nefrosclerosi	± 0.00	+ 0.27
9	Nefr. cron. Nefrosclerosi	— 0.11	+ 0.26
10	Nefrosclerosi	+ 0.04	+ 0.53
11	Nefr. cron. riacut.	— 0.14	+ 0.78
12	Nefrosclerosi	— 0.10	— 2.21
13	Nefr. cron. Nefrosclerosi.	— 0.10	— 2.08

a 0,06. Uno studio completo delle variazioni nictemerali fisiologiche della reazione ionale del sangue è fatto da Cullen e Earle: a un aumento diurno di alcalinità, interrotto da qualche oscillazione durante i pasti e tale che il pH della sera è da 0,01 a 0,07 più alto che non al mattino, segue nella notte una inversa modificazione che attraverso un'acidosi notturna riporta le cifre ai dati di partenza.

Con tali reperti i miei si accordano perfettamente.

Meno semplice è la soluzione di un quesito che subito si presenta: di che tipo è l'acidosi notturna? è veramente dovuta, come fanno supporre la dimostrazione sperimentale dell'ipoeccitabilità respiratoria da narcotici e l'aumento della tensione alveolare del CO_2, a un accumulo di acidi volatili?

La risposta non può venire che dallo studio del comportamento della R. A. ma a tale riguardo i dati della letteratura sono scarsi e fra loro discordi. Collip studia l'effetto del sonno sulla R. A. in nove soggetti e, mentre in 3 non trova variazione rispetto al valore diurno, negli altri 6 constata una netta diminuzione; al contrario Endres, nel già citato lavoro, non riscontra che modificazioni di entità insignificante. Questi ultimi risultati sono a favore della natura gassosa dell'acidosi notturna, mentre invece i dati di Collip, che si accordano con quelli da me riscontrati, fanno escludere l'acidosi gassosa isolata: un accumulo di solo CO_2 non può provocare la diminuzione dei bicarbonati nel sangue.

Il reperto della caduta della R. A. parrebbe dunque a prima vista essere in disaccordo con quella che è l'ipotesi prima e più semplice sulla genesi dell'acidosi fisiologica notturna: la ritenzione del CO_2 per diminuita ventilazione polmonare parrebbe dover essere abbandonata per pensare invece ad un accumulo di acidi fissi.

È però lecito dubitare che la diminuzione della R. A. basti a sminuire l'importanza del fattore respiratorio; e considerando più ampiamente il com-

portamento notturno dei meccanismi deputati alla regolazione dell'equilibrio acido-basico si è portati ad ammettere la possibilità che l'abbassamento constatato del tasso dei bicarbonati anzichè far escludere la ritenzione acida gassosa sveli la coesistenza di un accumulo di valenze fisse, sì da dar luogo ad una acidosi di tipo misto.

Nel sonno infatti rimane press'a poco invariato l'apporto acido che si ha nella veglia, quando il soggetto non svolga una particolare attività: vi è una componente di acidi volatili data dalla produzione di anidride carbonica propria anche dell'organismo in pieno riposo (metabolismo basale) e una di acidi fissi in cui entrano, fra l'altro, l'acido lattico prodotto per glicolisi dai muscoli (principalmente cuore, muscoli respiratori e gastroenterici) e l'acido cloridrico riassorbito a livello del canale intestinale. A questa introduzione di acidi si accompagna una scarsa eliminazione dal rene, poichè questo nel sonno ha, specie nelle prime ore, funzione ridottissima tanto che si può dire che l'orina che si trova in vescica al mattino viene escreta per lo più nel periodo precedente il risveglio. L'orina notturna è sì, come ha dimostrato fra altri Gelera, iperacida, tanto da raggiungere un pH di circa 5,2 e ciò denota il tentativo del rene di eliminare l'eccesso di acidi: ma non è detto che questo meccanismo sia sufficiente a un compenso totale e quindi anche la R. A. può essere chiamata a legare una parte delle valenze acide.

Di qui una mobilizzazione di CO_2 che andrebbe ad aggiungersi a quello già normalmente prodotto in tutto il complesso di funzioni organiche che, ripetiamo, si hanno anche durante il sonno. A centro respiratorio regolarmente funzionante questo eccesso di acidi volatili verrebbe eliminato dal polmone: ciò non si ha nel sonno per la scarsa eccitabilità del centro stesso verso gli ioni H e ne segue che anche l'acido volatile si accumula insieme agli acidi fissi. Si può inoltre pensare che la parte della R. A. utilizzata e trasformata non sia sufficientemente eliminata dal rene sotto forma principalmente di cloruri e fosfati: ciò ostacolerebbe il passaggio in circolo dai tessuti di nuovi alcali poichè si verrebbe allora ad alterare la normale concentrazione molecolare del sangue.

Questi i meccanismi che darebbero luogo a uno stato di acidosi mista la cui componente gassosa si rivelerebbe attraverso l'aumento, da altri constatato, della tensione alveolare di CO_2 mentre la componente fissa sarebbe messa in evidenza dalla diminuzione di R. A.: la prima di origine prevalentemente respiratoria, la seconda di origine prevalentemente renale.

Nei nefropatici l'acidosi notturna secondo i miei reperti sarebbe notevolmente più cospicua: tralasciando i casi 8 e 10 di cui si parlerà più oltre, in 7 malati la diminuzione notturna del pH è stata in media di oltre 0,09, con minimo di 0,05 e massimo di 0,14. Anche di ciò cercheremo ora di spiegare la ragione e il meccanismo.

Che le nefropatie si accompagnino molto frequentemente a uno stato acidotico di grado maggiore o minore è fatto accertato dalle conclusioni di moltissimi autori: dalle ricerche titolimetriche di v. Jacksh agli studi sulla tensione alveolare del CO_2 di Haldane, Porges, Barcroft, ecc., alle determinazioni della R. A. fatte principalmente da Delore che le attribuisce un altissimo valore prognostico, allo studio diretto della reazione attuale del sangue praticato specialmente da americani (Peabody, Whitney, ecc.) e francesi (Labbé e Nepveux, Weill e Guillaumin, ecc.), è tutta una serie di indagini che dimostra l'influenza dell'alterata funzionalità renale sull'equilibrio

acido-basico. E ciò è facilmente comprensibile quando si ricordi l'importanza, già più sopra accennata, del rene nella regolazione della H-OH-isoionia: la lesione dell'organo produce una sua incapacità all'adattarsi alle esigenze di improvvisi sovraccarichi e come si ha isostenuria in rapporto alla concentrazione molecolare, si ha eguale isostenuria per gli H ioni (Straub).

Non solo: non si può trascurare l'importanza dello stato di generale intossicazione in cui per la ritenzione di sali e di scorie azotate vengono a trovarsi i nefritici nei quali quindi è turbato tutto il biochimismo dei tessuti ed è alterato il normale ricambio cellulare. Infine va tenuto presente che le lesioni del rene, specie se di antica data, conducono fatalmente a compromissione del centro circolatorio e dei vasi sanguigni: di qui in caso di insufficiente compenso cardiaco la possibilità di nuovi elementi di perturbazione dell'equilibrio acido-basico.

Che questo stato di acidosi venga ad aggravarsi nel sonno, mi pare, dopo quanto si è detto, facilmente spiegabile. Aumento della azotemia e ritenzione di Cl denotano che lo stato tossico dell'organismo si aggrava e ciò non può che portare ulteriore compromissione nel ricambio tissulare; le alterazioni della pressione arteriosa e delle funzioni circolatorie devono necessariamente ripercuotersi sulla ematosi, sugli scambi gassosi polmonari e sulla irrorazione e funzionalità dei centri nervosi. Si viene così a costituire tutto uno stato di cose che, a rene insufficiente, favorisce ancor più l'accumulo degli acidi: il centro respiratorio, già poco sensibile per il sonno, lo diviene ancor meno per il cattivo circolo e per lo stato tossico, sicchè diviene incapace a produrre iperventilazione polmonare, mentre un eventuale ingombro circolatorio a livello degli alveoli polmonari può determinare un ostacolo all'ossigenazione del sangue. Si avrebbe così nei nefritici durante il sonno un massimo di deficienza nella eliminazione degli acidi volatili sovrapposto all'accentuarsi della insufficienza renale alla escrezione delle valenze fisse: quindi più marcata acidosi gassosa in aggiunta alla preesistente acidosi mista.

Quest'ultima affermazione di un'acidosi mista dovuta a cause complesse e a ritenzione di valenze volatili e non volatili mi pare possa dedursi dal comportamento incostante della R. A. dei nefritici; infatti Labbé e Nepveux hanno trovato, insieme a un pH diminuito, R. A. variabile da un minimo di 12,8 a un massimo di 109 e io stesso in ricerche precedenti, in cui non determinavo la reazione del sangue, ho veduto oscillare nel siero la capacità di legare CO_2 da 31,9 a 71,4 volumi per 100.

Secondo i miei reperti di ora la natura prevalentemente gassosa dell'acidosi notturna dei nefritici, sarebbe svelata dal diverso modo di comportarsi della R. A. rispetto a quanto si è veduto avvenire nei soggetti a rene integro: qui una diminuzione marcata di cui ho già cercato di spiegare il significato, là o un abbassamento più scarso o addirittura una tendenza all'aumento (e parlo di tendenza, non potendosi le lievi variazioni riscontrate in più considerare come netto aumento). Tale fatto dimostrerebbe, a mio modo di vedere, in modo abbastanza probativo che nei nefritici prepondera nell'acidosi notturna la componente gassosa la quale maschera in parte o del tutto neutralizza il depauperamento provocato dagli acidi fissi sul tasso dei bicarbonati.

L'importanza del fattore respiratorio mi sembra essere confermata dai risultati ottenuti nei casi 8 e 10 in cui mancava l'influenza del sonno sui centri bulbari, trattandosi nel primo di una donna in istato di sopore sub-

comatoso e di semi-incoscienza protratto da giorni, nel secondo di un malato affetto da insonnia di lunga data: ambedue quindi notte e giorno in identiche condizioni. In entrambi la discesa notturna del pH è totalmente mancata e si è anzi verificato nel secondo una variazione di 0,04 in senso alcalotico. Quest'ultimo fatto, anche perchè isolato, non credo possa prestarsi a particolari interpretazioni: forse può inquadrarsi in quelle oscillazioni dell'equilibrio acido-base che si hanno nel corso della giornata senza che per esse sia determinabile una causa precisa.

Ancora una considerazione viene suggerita dai dati delle ricerche, ed è che l'acidosi notturna nei due malati di nefrite acuta è risultata meno cospicua che nei casi di lesioni renali croniche specie di quelle a tipo sclerotico e che in essi la R. A. si è comportata in modo più vicino a quello constatato nei soggetti a rene integro: ciò verrebbe ad avvalorare quanto sopra si è detto sulla parte che negli spostamenti dell'equilibrio acido-base spetterebbe alla intossicazione dei tessuti e alle conseguenti alterazioni della ematosi e del biochimismo cellulare, intossicazione e alterazioni che sono più imponenti appunto in quei soggetti che si trovano da lungo tempo in stato di insufficenza renale.

CONCLUSIONI.

Nei soggetti a rene integro si ha durante il sonno un lieve aumento dell'acidità attuale del sangue con discesa del pH da — 0,01 a — 0,03: ciò era già stato constatato da ricerche precedenti di Endres, Kunze e Cullen e Earle. Sulla natura di questa acidosi può illuminare il comportamento della R. A. che io ho trovato costantemente diminuita in accordo con i reperti di Collip e contrariamente invece a Endres che non verifica variazioni notevoli. La diminuzione della R. A. significherebbe che la ritenzione notturna di acidi non sarebbe dovuta solo a una deficiente eliminazione di valenze volatili conseguente alla ipoeccitabilità del centro del respiro ma che la diminuita funzione notturna del rene produrrebbe anche un accumulo di acidi fissi.

Nei nefropatici (che già per la loro stessa affezione si trovano in istato di acidosi, in cui per lo stato tossico è alterato il metabolismo dei tessuti e che hanno di notte più compromesse le funzioni dell'ematosi in seguito al peggioramento delle condizioni circolatorie) l'ipoeccitabilità del centro del respiro assumerebbe maggiore importanza provocando un accumulo notturno di CO_2 sovrapposto alla già esistente ritenzione acida: ciò verrebbe dimostrato attraverso un più spiccato abbassamento del pH mentre al contrario la R. A. o è solo lievemente diminuita o mostra una tendenza all'aumento.

In due soggetti nefropatici nei quali per particolari ragioni mancava il riposo notturno e giorno e notte fra di loro si equivalevano, i valori notturni del pH non presentarono, a conferma di questa tesi, alcun abbassamento, anzi una volta risultarono più alti.

La dimostrazione di questa iperacidità notturna del sangue, di natura mista ma prevalentemente gassosa, viene ad inquadrarsi nel complesso dei fatti messi in evidenza da Frugoni e Pisani per spiegare, attraverso la diminuzione dei processi di svelenamento dell'organismo, la patogenesi degli attacchi notturni di asma renale. E nel meccanismo di questi non è inverosimile che anche l'accumulo di valenze acide volatili giochi una parte importante: lo scatenarsi improvviso dell'accesso potrebbe essere provocato

anche dal fatto che la carica di anidride carbonica, raggiungendo un grado molto elevato, verrebbe a superare la scarsa eccitabilità del centro respiratorio che allora risponderebbe provocando una rapida iperventilazione polmonare diretta a riportare l'equilibrio acido-basico il più possibile verso la normalità.

Ringrazio vivamente il prof. G. Melli che nel compimento di questo lavoro mi ha indirizzato e guidato.

RIASSUNTO.

Premessi alcuni dati sulla fisiologia del sonno, sulla patogenesi degli accessi di asma notturno dei nefritici e sul meccanismo dell'equilibrio acido-base, l'A. espone le ricerche compiute parallelamente notte e giorno su 4 soggetti a rene integro e su 9 nefropazienti.

Constatato in questi ultimi uno stato di acidosi notturna più marcato di quanto normalmente non soglia avvenire, ne esamina le possibili cause e viene alla conclusione che si potrebbe trattare di uno stato di acidosi mista prevalentemente gassosa provocato dalla ipofunzione del centro respiratorio e sovrapposto a un già esistente stato di acidosi mista. Tale eccesso di acidi volatili potrebbe essere considerato come elemento determinante gli accessi notturni di asma renale, da aggiungersi a quelli già posti in evidenza da Frugoni e Pisani.

BIBLIOGRAFIA.

Per quanto riguarda le generalità sulla fisiologia del sonno e lo studio dell'equilibrio acido-base e delle sue alterazioni vedi:

GELERA. *L'equilibrio acido-basico dell'organismo e sue applicazioni cliniche nella diagnosi funzionale del rene.* Milano, Ist. Edit Scientif., 1927.

GREPPI. Bollett. Ist. Sierot. Milanese, 9, 642, 1930.

LABBÉ e NEPVEUX. *Acidose et alcalose.* Parigi, Masson, 1928.

LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Milano, Soc. Ed. Libr., 1924.

ROLLA. *Modificazioni fisico-chimiche del siero di sangue e delle urine nelle nefropatie.* Genova, Pagano, 1919.

RONDONI. *Biochimica.* Torino, U.T.E.T., 1928.

VERAIN e CHAUMETTE. *Le pH en biologie.* Parigi, Masson, 1930.

Vedi inoltre:

BASS e HERR. (Cit. da ENDRES). Zeitschr f. Biol., 75, 279, 1922.

COLLIP. Journ. of biol. chem., 41, 473, 1920.

CULLEN e EARLE. Ibid., 83, 544, 1929.

ENDRES. Biochem. Zeitschr., 142, 53, 1923.

FRUGONI e PISANI. Riv. Crit. di Clin. Med., 19, 289, 301, 313, 326, 1919.

GUILLAUME. *Vagotonies, sympaticotonies, neurotonies.* Parigi, Masson, 1928.

HEILIG e HOFF. Klin. Wochenschr., 4, 2194, 1925.

KUNZE. Zeitschr. f. ges. exp. Med., 59, 248, 1928.

LEATHES. (Cit. da KUNZE). Brit. Med. Journ., 2, 165, 1919.

PISA. La Clin. Med. Ital., vol. 62, fasc. 3, 1931.

RONDELLI. Minerva Med., 22, 825, 1931.

STRAUB. Deut. Arch. f. Klin. Med., 117, 397, 1915.

FINE DEL VOLUME XXXVIII (*Sezione Medica*).

Roma, 1931 - Stab. Tip. M. Courrier. V. ASCOLI †, dir. — A. POZZI, resp.